

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2613352号

(45) 発行日 平成9年(1997) 5月28日

(24) 登録日 平成9年(1997) 2月27日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/52	A A B		A 6 1 K 31/52	A A B
C 0 7 D 473/04			C 0 7 D 473/04	

請求項の数 2 (全 32 頁)

(21) 出願番号 特願平5-81953

(22) 出願日 平成5年(1993) 4月8日

(65) 公開番号 特開平6-16559

(43) 公開日 平成6年(1994) 1月25日

(31) 優先権主張番号 特願平4-87115

(32) 優先日 平4(1992) 4月8日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(73) 特許権者 000001029

協和醗酵工業株式会社

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

(72) 発明者 鈴木 文夫

静岡県三島市富士見台18の4

(72) 発明者 島田 純一

静岡県駿東郡清水町伏見270-1

(72) 発明者 石井 昭男

静岡県駿東郡長泉町下土狩1501-17

(72) 発明者 市川 俊司

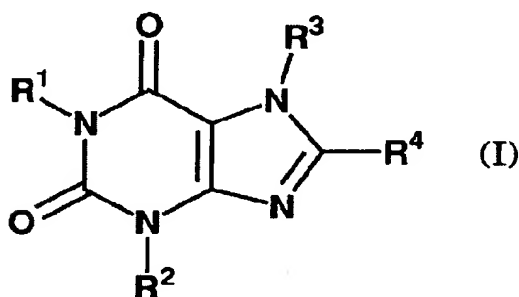
静岡県田方郡函南町肥田825

審査官 鶴見 秀紀

(54) 【発明の名称】 パーキンソン病治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

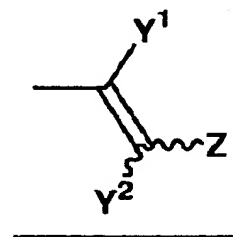
【請求項1】 式 (I)



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一または異なって水素、低級アルキルまたはアリルを表し、(ただし、R<sup>1</sup>及

2

びR<sup>2</sup>が同一または異なってメチルまたはエチルである場合を除く）、R<sup>4</sup>は



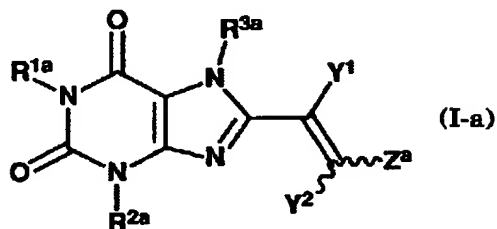
(式中、Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>は同一または異なって水素またはメチルを表し、Zは置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表す〕で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容され

3

る塩を有効成分とするパーキンソン病治療剤。

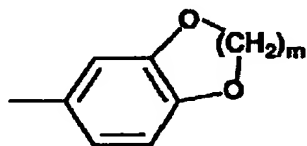
【請求項 2】 式 (I-a)

【化 3】



〔式中、R<sup>1a</sup>及びR<sup>2a</sup>は同一または異なって水素、プロピル、ブチルまたはアリルを表し、R<sup>3a</sup>は水素、低級アルキルまたはアリルを表し、Z<sup>a</sup>は置換もしくは非置換のナフチルまたは

【化 4】



〔式中、mは1～3の整数を表す〕を表し、Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>は前記と同義である〕で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

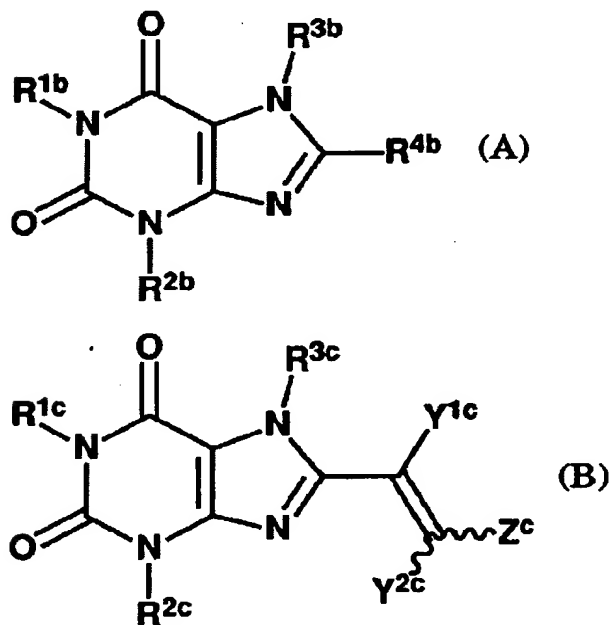
【産業上の利用分野】本発明は、キサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするパーキンソン病治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

【0003】

【化 5】



4

\* 【0004】式 (A) において、R<sup>1b</sup>及びR<sup>2b</sup>がプロピル、R<sup>3b</sup>が水素、R<sup>4b</sup>が置換もしくは非置換のフェニル、芳香族複素環基、シクロアルキル、スチリルまたはフェニルエチルである化合物がアデノシン拮抗作用を有することが知られている [ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem. ), 34巻、1431頁、1991年]。また、式 (B) において、R<sup>1c</sup>及びR<sup>2c</sup>が同一または異なってメチルまたはエチルを表し、R<sup>3c</sup>がメチルを表し、Y<sup>1c</sup>及びY<sup>2c</sup>が水素を表し、Z<sup>c</sup>がフェニルまたは3, 4, 5-トリメトキシフェニルである化合物が、特公昭47-26516号公報に大脳刺激剤として、R<sup>1c</sup>及びR<sup>2c</sup>が同一または異なって水素、プロピル、ブチルまたはアリルを表し、R<sup>3c</sup>が水素または低級アルキルを表し、Y<sup>1c</sup>及びY<sup>2c</sup>が同一または異なって水素またはメチルを表し、Z<sup>c</sup>が置換数1～3の低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ等で置換されたもしくは非置換のフェニル、ピリジル、イミダゾリル、フリルまたはチエニルである化合物が、WO92/06976号にアデノシンA<sub>2</sub>受容体拮抗剤として開示されている。さらに、式 (B) においてR<sup>1c</sup>、R<sup>2c</sup>及びR<sup>3c</sup>がメチル、Y<sup>1c</sup>及びY<sup>2c</sup>が水素である化合物の内、Z<sup>c</sup>がフェニルである化合物 (8-スチリルカフェイン) [ケミッシェ・ベリヒテ (Chem. Ber. ), 119巻、1525頁、1986年] 及びZ<sup>c</sup>がピリジル、キノリルあるいはメトキシ置換もしくは非置換のベンゾチアゾリルである化合物 [ケミカル・アブストラクト (Chem. Abst. ), 60巻、1741h、1964年] が知られているが、その薬理作用に関する記載はない。

30 【0005】

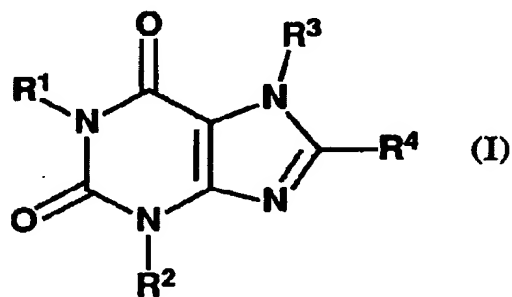
\* 【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、キサンチン骨格を有する優れたパーキンソン病治療剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、式 (I)

【0007】

【化 6】



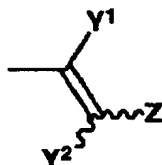
【0008】〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一または異なって水素、低級アルキルまたはアリルを表し、R<sup>4</sup>はシクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、-R<sup>5</sup> (式中、R<sup>5</sup>は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置

5

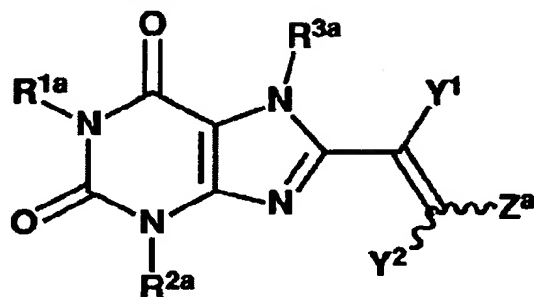
換の複素環基を表し、 $n$ は0～4の整数を表す) または

【0009】

【化7】



【0010】 (式中、 $Y^1$  及び  $Y^2$  は同一または異なつ \*

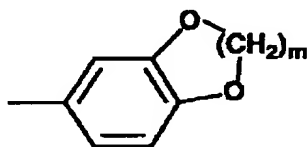


(I-a)

【0012】 [式中、 $R^{1a}$  及び  $R^{2a}$  は同一または異なつて水素、プロピル、ブチルまたはアリルを表し、 $R^{3a}$  は水素、低級アルキルまたはアリルを表し、 $Z^*$  は置換もしくは非置換のナフチルまたは

【0013】

【化9】



【0014】 (式中、 $m$ は1～3の整数を表す) を表し、 $Y^1$  及び  $Y^2$  は前記と同義である] で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供することができる。

【0015】 化合物 (I) 及び化合物 (I-a) の定義において、低級アルキルとは、直鎖または分岐状の炭素数1～6の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等を表し、アリールは、炭素数6～10のフェニルまたはナフチルを表し、シクロアルキルとは炭素数3～8のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等を表し、複素環基とはフリル、チエニル、ピロリル、ピラニル、チオピラニル、ピリジル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリミジル、トリアジニル、インドリル、キノリル、プリニル、ベンゾチアゾリル等を表し、アリール、複素環基及びナフチルの置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、例えば低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ等があげられる。低級アルキル、低級アルコキシのアルキル部分は、前記低級

6

\* て水素またはメチルを表し、 $Z$ は置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の複素環基を表す] で表されるキサンチン誘導体 [以下、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) という。他の式番号の化合物についても同様である] またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするパーキンソン病治療剤に関する。また、本発明により、式 (I-a)

【0011】

【化8】

※アルキルの定義と同じであり、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子が包含される。

【0016】 化合物 (I) 及び化合物 (I-a) の薬理的に許容される塩は、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。

【0017】 化合物 (I) 及び化合物 (I-a) の薬理的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理的に許容される金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理的に許容されるアンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理的に許容される有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩、薬理的に許容されるアミノ酸付加塩としてはリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

【0018】 次に化合物 (I) の製造法について説明するが、化合物 (I) は以下に示す製造法以外に、前述の特公昭47-26516号公報; J. Med. Chem.、34巻、1431頁、1991年; Chem. Ber.、119巻、1525頁、1986年およびChem. Abst.、60巻、1741h、1964年等を参考にして製造することができる。

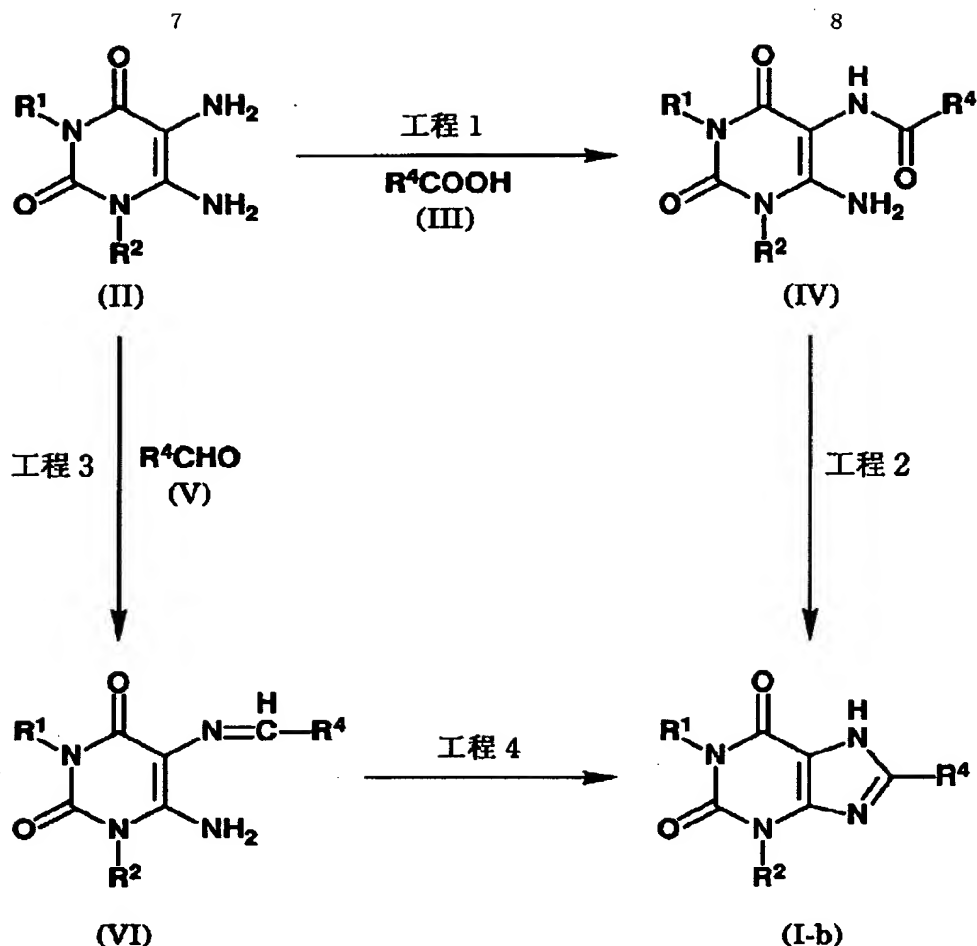
【0019】 製造法1

化合物 (I) において  $R^3$  が水素である化合物 (I-b) は、次の反応工程により得られる。

【0020】

【化10】

※50



【0021】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^4$ は前記と同義である)

【0022】工程1：公知の方法（例えば、特開昭59-42383号公報）に準じて得られるウラシル誘導体（II）とカルボン酸（III）あるいはその反応性誘導体とを反応させることにより化合物（IV）を得ることが出来る。ここで化合物（III）の反応性誘導体としては、酸クロリド、酸ブロミド等の酸ハライド類、p-ニトロフェニルエステル、N-オキシコハク酸イミド等の活性エステル類、市販の酸無水物あるいは1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミドを用い生成される酸無水物類、炭酸モノエチルエステル、炭酸モノイソブチルエステル等との混合酸無水物類等があげられる。反応は、化合物（III）を用いる場合は、無溶媒、50～200℃で10分～5時間で終了する。

【0023】また該工程に化合物（III）の反応性誘導体を用いる場合は、ペプチド化学で常用される方法に準じて実施することが出来る。すなわち、化合物（II）を化合物（III）の反応性誘導体と、好ましくは添加剤または塩基の存在下に反応させることにより化合物（IV）が得られる。反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エタン等のハロゲン化炭化水

\* 素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド及び必要により水等が適宜選択され、添加剤としては1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等がまた塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等があげられる。反応は、-80～50℃で、0.5～24時間で終了する。また反応性誘導体は、反応系中に生成させた後単離せずに用いても良い。

【0024】工程2：化合物（IV）を塩基の存在下（A法）、脱水剤での処理（B法）または加熱下（C法）反応させて化合物（I-b）を得ることが出来る。A法では、塩基として、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物が用いられ、反応溶媒は、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が単独もしくは混合して用いられる。反応は、0～180℃で、10分～6時間で終了する。

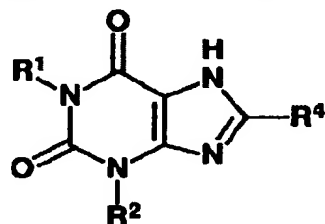
【0025】B法では、脱水剤として、例えば塩化チオニル等のハロゲン化チオニル、オキシ塩化リン等のオキシハロゲン化リンが用いられ、反応溶媒として、無溶媒あるいは、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エタン等のハロゲン化炭化水素、ジメチルホルムアミド、ジメ

チルスルホキシド等の反応に不活性な溶媒が使用される。反応は、0～180℃で、0.5～12時間で終了する。

【0026】C法では、反応溶媒として、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ダウサーモA（ダウケミカル社製）等の極性溶媒が用いられる。反応は、50～200℃で、10分～5時間で終了する。

【0027】工程3：化合物（I I）とアルデヒド（V）を反応させることによりシッフ塩基（V I）を得ることが出来る。反応溶媒は、酢酸とメタノール、エタノール等の低級アルコール類との混合溶媒が用いられる。反応は、-20～100℃で、0.5～12時間で終了する。

【0028】工程4：化合物（V I）を酸化剤の存在下、酸化的環化反応に付す事により化合物（I-b）を \*

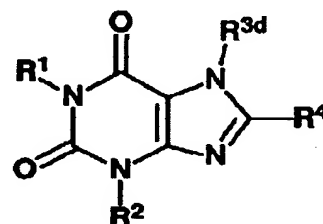


(I-b)

【0031】（式中、R<sup>3d</sup>はR<sup>3</sup>の定義中の低級アルキルまたはアリルを表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>4</sup>は前記と同義である）

【0032】化合物（I-c）は、化合物（I-b）とアルキル化剤とを、必要により塩基の存在下に反応させることにより得ることが出来る。適当なアルキル化剤としては、ヨウ化メチル、臭化アリル等のアルキルハライド類、ジメチル硫酸等のジアルキル硫酸類、p-トルエンスルホン酸アリル等のスルホン酸エステル類、ジアゾメタン等のジアゾアルカン類等が例示される。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金 ※

アルキル化



(I-c)

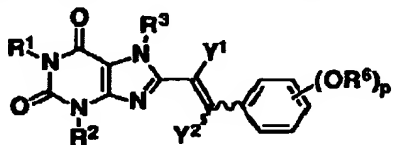
※ 属及びナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコキシド等があげられる。反応溶媒としては、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、アセトン、メチルケトン等のケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。反応は、0～180℃で、0.5～24時間で終了する。

【0033】製造法3

化合物（I）においてZがヒドロキシを置換基として有するフェニルである化合物（I-e）は、次の反応工程によっても得られる。

【0034】

【化12】

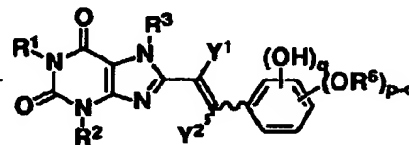


(I-d)

【0035】（式中、R<sup>6</sup>は低級アルキルを表し、p及びqはp ≥ qでありそれぞれ1～3の整数を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>は前記と同義である）R<sup>6</sup>の定義における低級アルキルは、前記と同義である。

【0036】化合物（I-e）は、製造法1または製造法2により得られる化合物（I-d）〔化合物（I）においてZが低級アルコキシを置換基として有するフェニルである化合物〕に、脱アルキル化剤を作用させることにより得ることが出来る。適当な脱アルキル化剤として ★50

脱アルキル化



(I-e)

★は、三臭化ほう素及びそのジメチルジスルフィド錯体、三塩化ほう素、ヨードトリメチルシラン、ナトリウムエタンチオラート、ナトリウムベンゼンチオラート、臭化水素酸等が例示される。反応溶媒としては、使用される脱アルキル化剤により異なるが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エタン等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド、酢酸等があげられる。反応は、-30～140℃で、10分～120時間で終了する。

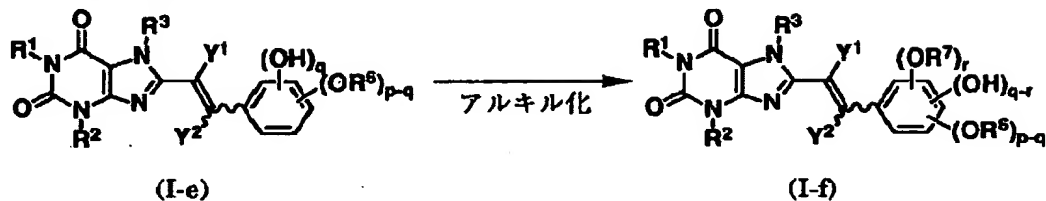
## 【0037】製造法4

化合物 (I) において Z が低級アルコキシを置換基として有するフェニルである化合物 (I-f) は、次の反応 \*

\* 工程によっても得られる。

## 【0038】

## 【化13】



【0039】(式中、R' は低級アルキルを表し、r は  $q \geq r$  であり 1~3 の整数を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、p 及び q は前記と同義である) R' の定義における低級アルキルは、前記と同義である。

【0040】化合物 (I-f) は、化合物 (I-e) から製造法 2 の方法に準じて得ることが出来る。

【0041】上述した製造法における目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。

【0042】化合物 (I) の塩を取得したい時、化合物 ※

※ (I) が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加え塩を形成させればよい。

【0043】また、化合物 (I) 及びその薬理的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の治療剤として用いることができる。

【0044】以下に化合物 (I) の具体例の名称を第 1 表に構造を第 2 表に示す。

## 【0045】

## 【表 1】

第 1 表 - 1

化合物番号	名 称
1	(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン
2	(E)-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル) カフェイン
3	(E)-7-メチル-1,3-ジプロピル-8-スチリルキサンチン
4	(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル) キサンチン
5	(E)-7-メチル-1,3-ジプロピル-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル) キサンチン
6	(E)-8-(4-メトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン
7	(E)-1,3-ジアリル-7-メチル-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル) キサンチン
8	(E)-1,3-ジブチル-7-メチル-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル) キサンチン
9	(E)-1,3-ジプロピル-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル) キサンチン
10	(E)-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル) テオフィリン
11	(E)-1,3-ジアリル-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル) キサンチン
12	(E)-8-(4-メトキシ-2,3-ジメチルスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン
13	(E)-8-(4-メトキシ-2,3-ジメチルスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン
14	(E)-8-(2,4-ジメトキシ-3-メチルスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン
15	(E)-8-(2,4-ジメトキシ-3-メチルスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン
16	(E)-8-[2-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル) ビニル]-1,3-ジプロピルキサンチン
17	(E)-8-[2-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル) ビニル]-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン
18	(E)-8-(3,4-メチレンジオキシスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン
19	(E)-7-メチル-8-(3,4-メチレンジオキシスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン
20	(E)-1,3-ジプロピル-8-(2,3,4-トリメトキシスチリル) キサンチン
21	(E)-7-メチル-1,3-ジプロピル-8-(2,3,4-トリメトキシスチリル) キサンチン

【0046】

【表2】

第 1 表 - 2

化合物番号	名 称
2 2	(E)-1, 3- ジブロピル-8-(2, 4, 5-トリメトキシスチリル) キサンチン
2 3	(E)-7- メチル-1, 3- ジブロピル-8-(2, 4, 5-トリメトキシ スチリル) キサンチン
2 4	(E)-8-(2, 4-ジメトキシスチリル)-1, 3-ジブロピルキサンチン
2 5	(E)-8-(2, 4-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1, 3- ジブロピル キサンチン
2 6	(E)-8-(4-ベンジルオキシ-3, 5- ジメトキシスチリル) -1, 3- ジブロピルキサンチン
2 7	(E)-8-(4-ベンジルオキシ-3, 5- ジメトキシスチリル) -7- メチル-1, 3- ジブロピルキサンチン
2 8	(E)-8-(2, 3-ジメトキシスチリル)-1, 3-ジブロピルキサンチン
2 9	(E)-8-(2, 3-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1, 3- ジブロピル キサンチン
3 0	(E)-8-(3, 4-ジメチルスチリル)-1, 3-ジブロピルキサンチン
3 1	(E)-8-(3, 4-ジメチルスチリル)-7-メチル-1, 3- ジブロピル キサンチン
3 2	(E)-8-(3, 5-ジメトキシスチリル)-1, 3-ジブロピルキサンチン
3 3	(E)-8-(3, 5-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1, 3- ジブロピル キサンチン
3 4	(E)-8-(3-ニトロスチリル)-1, 3-ジブロピルキサンチン
3 5	(E)-7- メチル-8-(3-ニトロスチリル)-1, 3-ジブロピル キサンチン
3 6	(E)-8-(3-フルオロスチリル)-1, 3-ジブロピルキサンチン
3 7	(E)-8-(3-フルオロスチリル)-7-メチル-1, 3- ジブロピル キサンチン
3 8	(E)-8-(3-クロロスチリル)-1, 3-ジブロピルキサンチン
3 9	(E)-8-(3-クロロスチリル)-7-メチル-1, 3- ジブロピル キサンチン
4 0	(E)-8-(2-クロロスチリル)-1, 3-ジブロピルキサンチン
4 1	(E)-8-(2-クロロスチリル)-7-メチル-1, 3- ジブロピル キサンチン
4 2	(E)-8-(2-フルオロスチリル)-1, 3-ジブロピルキサンチン



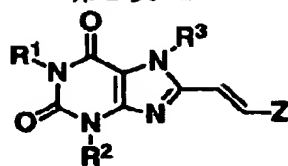
第 1 表 - 3

化合物番号	名 称
4 3	(E)-8-(2-フルオロスチリル)-7-メチル-1,3- ジプロピル キサンチン
4 4	(E)-8-(4-メトキシ-2,5- ジメチルスチリル)-1,3-ジプロピル キサンチン
4 5	(E)-8-(4-メトキシ-2,5- ジメチルスチリル)-7-メチル-1,3- ジプロピルキサンチン
4 6	(Z)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3- ジプロピル キサンチン
4 7	(E)-8-(4-エトキシスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン
4 8	(E)-8-(4-エトキシスチリル)-7-メチル-1,3- ジプロピル キサンチン
4 9	(E)-8-(4-プロポキシスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン
5 0	(E)-7- メチル-8-(4-プロポキシスチリル)-1,3-ジプロピル キサンチン
5 1	(E)-8-(4-ブトキシスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン
5 2	(E)-8-(4-ブトキシスチリル)-7-メチル-1,3- ジプロピル キサンチン
5 3	(E)-8-(3,4-ジヒドロキシスチリル)-7-メチル-1,3- ジプロピルキサンチン
5 4	(E)-8-(3,4-ジエトキシスチリル)-7-メチル-1,3- ジプロピル キサンチン
5 5	(E)-8-(3-プロモ-4- メトキシスチリル)-1,3-ジプロピル キサンチン
5 6	(E)-8-(3-プロモ-4- メトキシスチリル)-7-メチル-1,3- ジプロピルキサンチン
5 7	(E)-8-(2-プロモ-4,5- ジメトキシスチリル)-1,3-ジプロピル キサンチン
5 8	(E)-8-(2-プロモ-4,5- ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3- ジプロピルキサンチン
5 9	(E)-8-(3-プロモ-4,5- ジメトキシスチリル)-1,3-ジプロピル キサンチン
6 0	(E)-8-(3-プロモ-4,5- ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3- ジプロピルキサンチン
6 1	(E)-8-[2-(4- メトキシナフチル) ビニル]-1,3-ジプロピル キサンチン
6 2	(E)-8-[2-(4- メトキシナフチル) ビニル]-7-メチル-1,3- ジプロピルキサンチン
6 3	(E)-8-(3-ヒドロキシ-4- メトキシスチリル)-7-メチル-1,3- ジプロピルキサンチン

【0048】

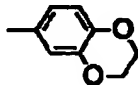
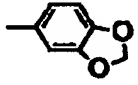
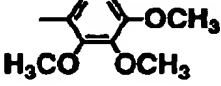
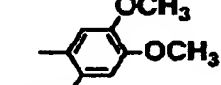
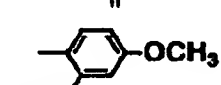
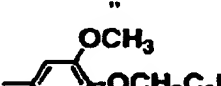
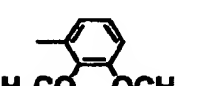
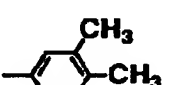
【表 4】

第 2 表-1



化合物番号	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	-Z	-R <sup>3</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>
2	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		"
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		"
4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		"
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	"
6	"	"		"
7	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>		"
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	"
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	-H
10	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	"	"
11	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	"	"
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		"
13	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
14	"	"		-H
15	"	"	"	-CH <sub>3</sub>

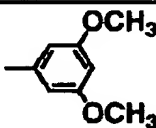
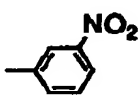
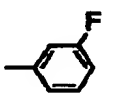
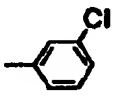
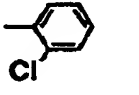
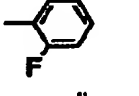
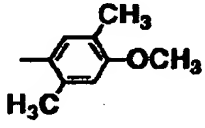
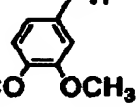
第 2 表-2

化合物番号	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	-Z	-R <sup>3</sup>
16	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$		-H
17	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
18	"	"		-H
19	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
20	"	"		-H
21	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
22	"	"		-H
23	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
24	"	"		-H
25	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
26	"	"		-H
27	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
28	"	"		-H
29	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
30	"	"		-H
31	"	"	"	-CH <sub>3</sub>

【 0 0 5 0 】




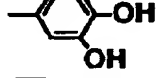
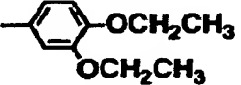
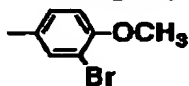
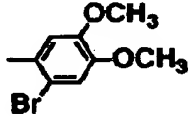
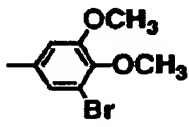
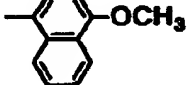
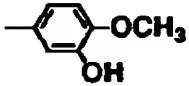
【表 6】

第 2 表-3

化合物番号	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	-Z	-R <sup>3</sup>
32	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$		-H
33	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
34	"	"		-H
35	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
36	"	"		-H
37	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
38	"	"		-H
39	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
40	"	"		-H
41	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
42	"	"		-H
43	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
44	"	"		-H
45	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
46*	"	"	$\text{R}^4 = \text{CH}=\text{CH}-$ 	"

\*: 化合物 1 との約 6 : 4 の混合物

第 2 表-4

化合物番号	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	-Z	-R <sup>3</sup>
47	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-H
48	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
49	"	"		-H
50	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
51	"	"		-H
52	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
53	"	"		"
54	"	"		"
55	"	"		-H
56	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
57	"	"		-H
58	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
59	"	"		-H
60	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
61	"	"		-H
62	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
63	"	"		"

【0052】次に化合物 (I) の薬理作用について試験例で説明する。

試験例 1 マウスパーキンソン病モデルの自発運動量に対する作用

1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (MPTP) がヒトでパーキンソン病の症状を示すことから [サイエンス (Science)、219 巻、979 頁、1983 年]、マウスにおいても MPTP 投与による実験的パーキンソン病モデルが作成された [サイエンス (Science)、224 巻 1451 頁、1984 年]。従って、以下の MPTP 投与によるマウス実験的パーキンソン病モデルに有効な化合物は、パーキンソン病治療効果を持つと期待される。

【0053】7 週齢の雄性 C57BL/6 マウス (体重 20~24 g, 日本 SLC) を 1 群 8 匹用いて実験を行った。MPTP

\* (Aldrich 社製) を生理食塩液 (大塚製薬社製) に溶解し、30mg/kg を 1 日 1 回 5 日間連続してマウス腹腔内に投与した。試験化合物は、Tween 80 [ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノオレエート] を添加した後、注射用蒸留水 (大塚製薬社製) で懸濁液として用いた。また、L-ドーパ (L-DOPA; 協和発酵工業社製) は 0.3% CMC (カルボキシメチルセルロースナトリウム) 懸濁液として用いた。MPTP 最終投与 30 分後に、試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない懸濁液 [Tween 80 を添加した注射用蒸留水 (大塚製薬社製); 対照] をそれぞれ経口投与 (マウス体重 10 g 当り 0.1 ml) し、試験化合物投与 30 分後から 30 分間、マウスの自発運動量を 1 匹ずつオートメックス II (Columbus 社製) により測定した。効果の判定は対照群と試験化合物投与群の値を比較した。有意差検定はス

40

\* 50

チューデントの t 検定 (Student's t-test) により検定した。

\* 【0055】

【表 8】

【0054】結果を第 3 表に示した。

\*

第 3 表 - 1

投与群の名称	投与内容	試験化合物 の投与量 (mg/kg)	自発運動量 (カウント数 ; 平均 $\pm$ S. E. M.)
正常対照群	MPTP 非投与 + 試験化合物非投与	—	1875 $\pm$ 77.7
MPTP 投与群	MPTP 投与 + 試験化合物非投与	—	207 $\pm$ 85.5
化合物 1	MPTP 投与 + 化合物 1 投与	10	628 $\pm$ 174.5 *
化合物 2	MPTP 投与 + 化合物 2 投与	10	1134 $\pm$ 267.0 *
L-ドーパ	MPTP 投与 + L-ドーパ投与	300	561 $\pm$ 271.0

\*  $p < 0.05$

【0056】

【表 9】

第 3 表 - 2

投与群の名称	投与内容	試験化合物 の投与量 (mg/kg)	自発運動量 (カウント数 ; 平均 $\pm$ S. E. M.)
正常対照群	MPTP 非投与 + 試験化合物非投与	—	2185 $\pm$ 156.2
MPTP 投与群	MPTP 投与 + 試験化合物非投与	—	38 $\pm$ 24.2
化合物 3	MPTP 投与 + 化合物 3 投与	40	228 $\pm$ 82.6
化合物 4	MPTP 投与 + 化合物 4 投与	10	961 $\pm$ 164.7 *

\*  $p < 0.05$

【0057】

【表 10】

第 3 表 - 3

投与群の名称	投与内容	試験化合物 の投与量 (mg/kg)	自発運動量 (カウント数; 平均 $\pm$ S. E. M.)
正常対照群	MPTP非投与 + 試験化合物非投与	—	2255 $\pm$ 203.1
MPTP投与群	MPTP投与 + 試験化合物非投与	—	17 $\pm$ 4.9
化合物 5	MPTP投与 + 化合物 5 投与	10	24 $\pm$ 6.5
化合物 6	MPTP投与 + 化合物 6 投与	10	34 $\pm$ 12.1
化合物 7	MPTP投与 + 化合物 7 投与	10	78 $\pm$ 48.3

【0058】

【表 1 1】

第 3 表 - 4

投与群の名称	投与内容	試験化合物 の投与量 (mg/kg)	自発運動量 (カウント数; 平均 $\pm$ S. E. M.)
正常対照群	MPTP非投与 + 試験化合物非投与	—	2032 $\pm$ 167.4
MPTP投与群	MPTP投与 + 試験化合物非投与	—	55 $\pm$ 16.8
化合物 5	MPTP投与 + 化合物 5 投与	40	217 $\pm$ 84.2
化合物 6	MPTP投与 + 化合物 6 投与	40	458 $\pm$ 153.7 *
化合物 7	MPTP投与 + 化合物 7 投与	40	310 $\pm$ 119.5

\* p&lt;0.05

【0059】

【表 1 2】

第 3 表 - 5

投与群の名称	投与内容	試験化合物 の投与量 (mg/kg)	自発運動量 (カウント数; 平均±S.E.M.)
正常対照群	MPTP非投与 + 試験化合物非投与	—	2252±210.1
MPTP投与群	MPTP投与 + 試験化合物非投与	—	18± 8.4
化合物 9	MPTP投与 + 化合物 9 投与	40	41± 18.0
化合物 10	MPTP投与 + 化合物 10 投与	40	32± 21.2
化合物 11	MPTP投与 + 化合物 11 投与	40	20± 7.1
化合物 8	MPTP投与 + 化合物 8 投与	40	43± 28.3

【0060】試験例2 ハロペリドール誘発カタレプシーに対する作用

5週齢の雄性ddY マウス(体重22~24g, 日本SLC)を1群5匹用いて実験を行った。ハロペリドール(Janssen社製)を0.3%CMCに懸濁し、1.0mg/kgをマウス腹腔内に投与した。試験化合物は、0.3%CMC懸濁液として、またはTween 80を添加した後注射用蒸留水(大塚製薬社製)で懸濁液として用いた。また、リードopa(Leadopa; 協和発酵工業社製)及び塩酸ベンセラジド(benserazide HCl; 協和発酵工業社製)は0.3%CMC懸濁液として用いた。ハロペリドール腹腔内投与1時間後に試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない懸濁液[0.3%CMC懸濁液またはTween 80を添加した注射用蒸留水(大塚製薬社製); 対照]をそれぞれ経口投与(マウス体重10g当り0.1ml)し、試験化合物投与1時間後に、1匹ずつ、高さ4.5cm、幅1.0cmの台にマウスの両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレプシーを測定した。試験化合物は全て10mg/kg 経口投与し、また、対照薬はリードopa100mg/kgおよびベンセラジド25mg/kg 併用とし腹腔内投与した。カタレプシースコアと判定基準を下記に示す。

【0061】

スコア カタレプシーの持続時間

0: 前肢を懸けた場合、後肢を懸けた場合共に、台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満

\* 1: 前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒以上、10秒未満保ち、後肢は持続時間が5秒未満

2: 前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5秒未満

30 3: 前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒以上、10秒未満

前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満かつ後肢の持続時間が5秒以上

4: 前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5秒以上、10秒未満

前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒以上、10秒未満保ち、後肢は持続時間が10秒以上

5: 前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が10秒以上

40 【0062】効果の判定は1群5匹のカタレプシースコアを合計し判定した(満点25点)。合計スコアが20点以下になった場合を作用ありと判定した。カタレプシー緩解反応動物数は、5例中のカタレプシースコアが4点以下となった例数を示した。カタレプシー緩解率は、対照群の合計スコアに対する試験化合物投与群の合計スコアの百分率として示した。

【0063】結果を第4表に示した。

【0064】

【表13】



第 4 表- 1

化合物番号	スコア合計	緩解反応動物数	緩解率 (%)
0.3% CMC (対照)	25	0	
L-ドーバ	20	3	20
+ ベンセラジド			
1	13	5	48
2	11	5	56
3	20	4	20
4	20	4	20
5	18	4	28
6	19	3	24
7	13	4	48
11	20	3	20
L-ドーバ	18	4	28
+ ベンセラジド			
13	5	5	80
15	19	4	24
16	20	4	20
18	20	4	20
19	19	3	24
20	19	3	24
23	18	4	28
24	19	4	24

【0065】

【表14】

第 4 表- 2

化合物番号	スコア合計	緩解反応動物数	緩解率 (%)
0.3% Tween 80 (対照)	25	0	
L-ドーバ	18	4	28
+ ベンセラジド			
25	12	5	52
31	18	4	28
48	6	5	76
50	19	3	24
53	20	4	20
59	19	5	24

【0066】試験例3 急性毒性試験

体重 $20 \pm 1$  gのdd系雄マウスを1群3匹用い、試験化合物を経口で投与した。投与後7日目の死亡状況を観察し最小致死量 (MLD) 値を求めた。結果を第5表に \*

\*示した。

【0067】

【表15】

第 5 表

化合物番号	MLD (mg/kg)	化合物番号	MLD (mg/kg)
1	> 300	33	> 300
2	> 300	34	> 100
3	> 300	35	> 100
4	> 300	36	> 100
5	> 300	37	> 300
6	> 300	38	> 100
7	> 300	39	> 300
8	> 300	40	> 100
9	> 300	41	> 100
10	> 300	42	> 100
11	> 300	43	> 100
12	> 300	44	> 300
13	> 300	45	> 300
14	> 100	46	> 300
15	> 300	47	> 100
16	> 300	48	> 300
17	> 300	49	> 100
18	> 300	50	> 300
19	> 300	51	> 100
20	> 300	52	> 300
21	> 300	53	> 100
22	> 300	54	> 100
23	> 300	55	> 100
24	> 100	56	> 100
25	> 300	57	> 300
26	> 100	58	> 300
27	> 100	59	> 300
28	> 100	60	> 100
29	> 300	61	> 100
30	> 100	62	> 300
31	> 300	63	> 100
32	> 100		

【0068】第5表によれば、全てのMLD値は>100mg/kgあるいは>300mg/kgであり、毒性が弱く幅広い投与容量範囲で安全に用いることが出来る。

【0069】化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、抗パーキンソン病様作用を示し、パーキンソン病治療剤として有用である。化合物(I)またはその薬理的に許容される塩はそのままあるいは各種の製薬形態で使用する事が出来る。本発明の製薬組成物は、活性成分として、有効な量の化合物(I)またはその薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体と均一に混合

\*して製造できる。これらの製薬組成物は、経口的または注射による投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

【0070】経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理的に許容される担体を使用できる。例えば懸濁剤及びシロップ剤の様な経口液体調製物は、水、シュクロース、ソルビトール、フラクトース等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレ

ーバー類等を使用して製造できる。粉剤、丸剤、カプセル剤及び錠剤は、ラクトース、グルコース、シュクロース、マンニトール等の賦形剤、でん粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の表面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。錠剤及びカプセル剤は投与が容易であるという理由で、最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセル剤を製造する際には固体の製薬担体を用いられる。

【0071】また、注射剤は、蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物から成る担体を用いて調製することが出来る。この際、常法に従い適当な助剤を用いて、溶液、懸濁液または分散液として調製される。

【0072】化合物(I)もしくはその薬理的に許容される塩は、上記製薬形態で経口的にまたは注射剤として非経口的に投与することができ、その有効容量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常1日当たり、0.01~25mg/kgを3~4回に分けて投与する。

【0073】以下に実施例及び参考例によって本発明の態様を説明する。

#### 【0074】

##### 【実施例】

##### 実施例1

(E)-8-[2-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)ビニル]-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物16)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル1.35g(5.96ミリモル)及び3-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)アクリル酸1.35g(6.55ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物16を1.54g(収率65%)白色針状晶として得た。

【0075】融点: >275℃

元素分析値:  $C_{21}H_{22}N_4O_4$  として

理論値(%): C 63.62, H 6.10, N 14.13

実測値(%): C 63.57, H 6.24, N 14.36

IR(KBr)  $\nu_{max}(cm^{-1})$ : 1693, 1636, 1582, 1511

NMR(DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 12.52(1H, brs), 7.63(1H, d, J=16.2Hz), 7.10~7.06(2H, m), 6.95~6.86(2H, m), 4.29(4H, s), 4.15~4.10(4H, m), 1.90~1.65(4H, m), 1.05~0.95(6H, m)

##### 【0076】実施例2

(E)-8-[2-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)ビニル]-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物17)

化合物Bの代わりに実施例1で得られた化合物16の1.0g(2.52ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノールより再結晶することにより、化合物17を840mg(収率81%)薄黄色針状

晶として得た。

【0077】融点: 181.9~182.3℃

元素分析値:  $C_{22}H_{22}N_4O_4$  として

理論値(%): C 64.37, H 6.38, N 13.64

実測値(%): C 64.56, H 6.63, N 13.92

IR(KBr)  $\nu_{max}(cm^{-1})$ : 1693, 1651, 1510, 1288

NMR(CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.67(1H, d, J=15.5Hz), 7.10(2H, m), 6.88(1H, d, J=8.3Hz), 6.74(1H, d, J=15.5Hz), 4.30(4H, m), 4.13~3.95(4H, m), 4.03(3H, s), 1.88~1.65(4H, m), 1.03~0.94(6H, m)

##### 【0078】実施例3

(E)-8-(3,4-メチレンジオキシシチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物18)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル4.25g(18.8ミリモル)及び3,4-メチレンジオキシ桂皮酸4.33g(22.6ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物18を4.92g(収率69%)薄黄色粉末として得た。

【0079】融点: >270℃

元素分析値:  $C_{20}H_{22}N_4O_4 \cdot 0.75H_2O$  として

理論値(%): C 60.50, H 5.72, N 14.43

実測値(%): C 60.67, H 5.98, N 14.15

IR(KBr)  $\nu_{max}(cm^{-1})$ : 1688, 1648, 1499

NMR(DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 13.49(1H, brs), 7.56(1H, d, J=16.3Hz), 7.30(1H, s), 7.07(1H, d, J=8.4Hz), 6.97~6.89(2H, m), 6.07(2H, s), 3.98(2H, t, J=7.2Hz), 3.85(2H, t, J=7.3Hz), 1.75~1.35(4H, m), 0.95~0.80(6H, m)

##### 【0080】実施例4

(E)-7-メチル-8-(3,4-メチレンジオキシシチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物19)

化合物Bの代わりに実施例3で得られた化合物18の3.0g(7.85ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物19を2.33g(収率75%)薄緑色粉末として得た。

【0081】融点: 151.7~155.4℃

元素分析値:  $C_{21}H_{22}N_4O_4 \cdot 0.25H_2O$  として

理論値(%): C 62.91, H 6.16, N 13.97

実測値(%): C 62.88, H 6.25, N 13.72

IR(KBr)  $\nu_{max}(cm^{-1})$ : 1689, 1650, 1498, 1443

NMR(CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.70(1H, d, J=15.6Hz), 7.10~6.95(2H, m), 6.84(1H, d, J=7.9Hz), 6.72(1H, d, J=15.6Hz), 6.02(2H, s), 4.10(2H, t, J=7.3Hz), 4.04(3H, s), 3.97(2H, t, J=7.3Hz), 1.90~1.65(4H, m), 1.05~0.90(6H, m)

##### 【0082】実施例5

(E)-8-[2-(4-メトキシナフチル)ビニル]-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物61)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル3.0 g (13.3 ミリモル) 及び3-(4-メトキシナフチル) アクリル酸3.33 g (14.6 ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物61を3.12 g (収率56%)黄色針状晶として得た。

【0083】融点: >280 °C

元素分析値:  $C_{24}H_{26}N_4O_3$  として

理論値(%): C 68.88, H 6.26, N 13.39

実測値(%): C 68.90, H 6.38, N 13.49

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1699, 1649, 1486, 1273

NMR(DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 13.58(1H, brs), 8.43(1H, d, J=16.5Hz), 8.36(1H, d, J=8.6Hz), 8.24(1H, d, J=8.6Hz), 7.98(1H, d, J=7.8Hz), 7.70~7.54(2H, m), 7.12~7.06(2H, m), 4.03(3H, s), 4.02~3.86(4H, m), 1.79~1.56(4H, m), 0.92(3H, s), 0.89(3H, s)

【0084】実施例6

(E)-8-[2-(4-メトキシナフチル) ビニル]-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物62)

化合物Bの代わりに実施例5で得られた化合物61の1.6 g (3.82 ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を酢酸エチルより再結晶することにより、化合物62を1.25 g (収率76%)薄黄色板

#### 第6表

錠剤1錠あたりの組成

化合物1	20 mg
ラクトース	143.4 mg
馬鈴薯でんぷん	30 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg
	200 mg

【0087】実施例8 細粒剤

常法により次の組成からなる細粒剤を作成した。化合物2, 20 g、ラクトース655 g及びとうもろこしでんぷん285 gを混合し、ヒドロキシプロピルセルロース ※

#### 第7表

細粒剤1包あたりの組成

化合物2	20 mg
ラクトース	655 mg
とうもろこしでんぷん	285 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	40 mg

※の10%水溶液400 gを加えた。この混合物を常法により練合し、造粒した後乾燥させて、細粒剤(細粒剤1, 000 gあたり活性成分20 gを含有する)を得た。以下に該細粒剤1包あたりの組成を第7表に示す。

【0088】実施例9 カプセル剤

常法により次の組成からなるカプセル剤を作成した。化合物1, 200 g、アピセル995 g及びステアリン酸マグネシウム5 gを常法により混合した。この混合物をカプセル充填機(ザナシ社製、LZ-64型)により、★

#### 第8表

カプセル剤1錠あたりの組成

化合物1	20 mg
------	-------

\* 状晶として得た。

【0085】融点: 212.6~213.9 °C

元素分析値:  $C_{26}H_{28}N_4O_3$  として

理論値(%): C 69.43, H 6.52, N 12.95

実測値(%): C 69.46, H 6.68, N 12.95

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1701, 1650, 1486, 1439, 1267

NMR( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 8.52(1H, d, J=15.5Hz), 8.34(1H, d, J=8.3Hz), 8.23(1H, d, J=8.6Hz), 7.77(1H, d, J=8.3Hz), 7.66~7.52(2H, m), 6.89(1H, d, J=15.5Hz), 6.87(1H, d, J=8.3Hz), 4.18~4.11(2H, m), 4.07(3H, s), 4.06(3H, s), 4.02~3.97(2H, m), 1.95~1.64(4H, m), 1.03(3H, t, J=7.3Hz), 0.98(3H, t, J=7.3Hz)

【0086】実施例7 錠剤

常法により次の組成からなる錠剤を作成した。化合物1, 40 g、ラクトース286.8 gおよび馬鈴薯でんぷん60 gを混合し、ヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120 gを加えた。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とした。これにステアリン酸マグネシウム1.2 gを加えて混合し、径8 mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分20 mgを含有する)を得た。以下に該錠剤1錠あたりの組成を第6表に示す。

※の10%水溶液400 gを加えた。この混合物を常法により練合し、造粒した後乾燥させて、細粒剤(細粒剤1, 000 gあたり活性成分20 gを含有する)を得た。以下に該細粒剤1包あたりの組成を第7表に示す。

1, 000 mg

★ハードカプセル4号(1カプセルあたり120 mg容量)に充填し、カプセル剤(1カプセルあたり活性成分20 mgを包含する)を得た。以下にカプセル剤1錠あたりの組成を第8表に示す。

41

アピセル

99.5 mg

ステアリン酸マグネシウム

0.5 mg

120 mg

## 【0089】実施例10 注射剤

常法により次の組成からなる注射剤を作成した。化合物2, 1gを精製ダイズ油100gに溶解し、精製卵黄レシチン12g及び注射用グリセリン25gを加えた。この混合物を常法により注射用蒸留水で1,000mlとして練合・乳化した。得られた分散液を0.2μmのディス \*

## 第9表

## 注射剤1バイアルあたりの組成

化合物2	2 mg
精製ダイズ油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
注射用蒸留水	1.72 ml
	2.00 ml

## 【0090】参考例1:

(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物1)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル (米国特許第2,602,795号公報)2.00g (8.85ミリモル) のジオキサン30ml-水60ml混合溶液に、3,4-ジメトキシ桂皮酸2.03g (9.74ミリモル) 及び3-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩2.54g (13.3ミリモル) を加えた。該溶液をpH5.5に調節しながら室温で2時間攪拌した。反応液を中和し、クロロホルム50mlで3回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 2%メタノール/クロロホルム) で分離・精製し、(E)-6-アミノ-5-(3,4-ジメトキシシンナモイルアミノ)-1,3-ジプロピルウラシル (化合物A) を3.47g (収率94%) 不定形状晶として得た。

【0091】NMR(CDCl<sub>3</sub>;90MHz) δ (ppm): 7.84(1H, br s), 7.50(1H, d, J=15.9Hz), 7.10~6.65(3H, m), 6.53(1H, d, J=15.9Hz), 5.75(2H, brs), 4.00~3.50(4H, m), 3.85(6H, brs), 2.00~1.40(4H, m), 1.10~0.80(6H, m)

【0092】化合物Aの3.38g (8.13ミリモル) にジオキサン40ml、1N水酸化ナトリウム水溶液80mlを加え、10分間加熱還流した。冷却後中和し、析出した結晶を濾取し、これをジメチルスルホキシド/水より再結晶することにより、(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物B) を2.49g (収率77%) 白色結晶として得た。

【0093】融点: 260.0~263.8℃

元素分析値: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> として

理論値(%): C 63.30, H 6.57, N 14.06

実測値(%): C 63.29, H 6.79, N 14.21

IR(KBr) ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 1701, 1640

42

\* ポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過

後、ガラスバイアルに2mlずつ無菌的に充填して、注射剤 (1バイアルあたり活性成分2mgを包含する) を得た。以下に注射剤1バイアルあたりの組成を第9表に示した。

※ NMR(DMSO-d<sub>6</sub>;270MHz) δ (ppm): 13.39(1H, brs), 7.59

(1H, d, J=16.7Hz), 7.26(1H, d, J=1.8Hz), 7.13(1H, dd, J=1.8, 8.6Hz), 6.98(1H, d, J=8.6Hz), 6.95(1H, d, J=16.7Hz), 3.99(2H, t), 4.00~3.85(2H, t), 3.83(3H, s), 3.80(3H, s), 1.80~1.55(4H, m), 1.00~0.85(6H, m)

【0094】化合物Bの1.20g (3.02ミリモル) をジメチルホルムアミド20mlに溶解した。これに炭酸カリウム1.04g (7.55ミリモル) 次いでヨウ化メチル0.38ml (6.04ミリモル) を加え、50℃で30分間攪拌した。冷却後、不溶物を濾過により除き、濾液に水400mlを加えた。クロロホルム100mlで3回抽出後、抽出液を水で2回飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 1%メタノール/クロロホルム) で分離・精製し、プロパノール/水より再結晶することにより、化合物1を1.22g (収率98%) 白色針状晶として得た。

【0095】融点: 164.1~166.3℃

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> として

理論値(%): C 64.06, H 6.84, N 13.58

実測値(%): C 64.06, H 6.82, N 13.80

IR(KBr) ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 1692, 1657

40 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>;270MHz) δ (ppm): 7.60(1H, d, J=15.8Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.28(1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.18(1H, d, J=15.8Hz), 6.99(1H, d, J=8.4Hz), 4.02(3H, s), 3.99(2H, t), 3.90~3.80(2H, m), 3.85(3H, s), 3.80(3H, s), 1.80~1.55(4H, m), 1.00~0.85(6H, m)

## 【0096】参考例2:

(E)-7-メチル-1,3-ジプロピル-8-スチリルキサンチン (化合物3)

桂皮アルデヒド3.34ml (26.5ミリモル) のメタノール360ml-酢酸15ml混合溶液に5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル6.0g (26.5ミリモル) を氷冷下ゆっくり加

※ 50

えた。混合液を室温で30分攪拌後、減圧下溶媒を留去し、(E)-6-アミノ-5-(3-フェニル-3-プロペニリデン)-1,3-ジプロピルウラシル (化合物C) を6.30 g (収率70%) 不定形状晶として得た。

【0097】 融点 : 159.5~161.0 °C

IR (KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1687, 1593

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 9.75~9.60 (1H, m), 7.60~7.25 (5H, m), 7.00~6.80 (2H, m), 5.70 (2H, brs), 4.00~3.70 (4H, m), 2.00~1.40 (4H, m), 1.10~0.75 (6H, m)

MS  $m/e$  (相対強度) : 340 (100,  $M^+$ ), 130 (86)

【0098】 化合物Cの6.30 g (18.5 ミリモル) にエタノール 240mlを加え塩化第二鉄 4.32 g (26.5 ミリモル) と共に2時間加熱還流した。冷却後析出した結晶を濾取し、(E)-1,3-ジプロピル-8-スチリルキサンチン (化合物D) を3.61 g (収率61%) 白色結晶として得た。

【0099】

融点 : 259.3~261.0 °C (エタノールより再結晶)

元素分析値 :  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$  として

理論値 (%) : C 67.43, H 6.55, N 16.56

実測値 (%) : C 67.40, H 6.61, N 16.71

IR (KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1700, 1650, 1505

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 13.59 (1H, brs), 7.70~7.55 (3H, m), 7.50~7.30 (3H, m), 7.06 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 3.99 (2H, t), 3.86 (2H, t), 2.80~2.50 (4H, m), 0.95~0.80 (6H, m)

【0100】 化合物Bの代わりに化合物Dを用いる以外は参考例1と同様の方法により化合物3を1.75 g (収率84%) 白色針状晶として得た。

【0101】 融点 : 162.8~163.2 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$  として

理論値 (%) : C 68.16, H 6.86, N 15.90

実測値 (%) : C 67.94, H 6.96, N 16.15

IR (KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1690, 1654, 1542, 1450, 1437

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.79 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 7.65~7.55 (2H, m), 7.48~7.35 (3H, m), 6.92 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 4.11 (2H, t), 4.06 (3H, s), 3.98 (2H, t), 2.00~1.60 (4H, m), 1.08~0.95 (6H, m)

【0102】 参考例3 :

(E)-1,3-ジプロピル-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル)キサンチン (化合物9)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル5.00 g (22.1 ミリモル) のジオキサン150ml - 水75ml混合溶液に、3,4,5-トリメトキシ桂皮酸5.78 g (24.3 ミリモル) 及び3-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩6.36 g (33.2 ミリモル) を加えた。該溶液をpH5.5に調節しながら室温で1時間攪拌した。反応終了後溶液のpHを7としてクロロホルムで3回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; 3%メタノール/クロ

ロホルム) で分離・精製し、(E)-6-アミノ-1,3-ジプロピル-5-(3,4,5-トリメトキシシナモイルアミノ)ウラシル (化合物E) を8.06 g (収率82%) 不定形状晶として得た。

【0103】 NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.85 (1H, br s), 7.48 (1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 6.67 (2H, s), 6.56 (1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 5.80 (2H, brs), 4.00~3.70 (4H, m), 3.89 (9H, s), 1.80~1.45 (4H, m), 1.15~0.80 (6H, m)

【0104】 化合物Eの10.02 g (22.5ミリモル) にジオキサン100ml、2N水酸化ナトリウム水溶液 100mlを加え、10分間加熱還流した。冷却後中和し、析出した結晶を濾取し、これをジオキサン/水より再結晶することにより、化合物9を6.83 g (収率91%) 白色結晶として得た。

【0105】 融点 : 161.8~162.6 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$  として

理論値 (%) : C 61.66, H 6.58, N 13.07

実測値 (%) : C 61.73, H 6.37, N 13.08

IR (KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1702, 1643

20 NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 12.87 (1H, brs), 7.72 (1H, d,  $J=16.3\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=16.3\text{Hz}$ ), 6.81 (2H, s), 4.30~3.95 (4H, m), 3.92 (6H, s), 3.90 (3H, s), 2.10~1.50 (4H, m), 1.02 (2H, t), 0.90 (2H, t)

【0106】 参考例4 :

(E)-7-メチル-1,3-ジプロピル-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル)キサンチン (化合物5)

化合物Bの代わりに化合物9を用いる以外は参考例1と同様の方法により化合物5を1.75 g (収率84%) 白色針状晶として得た。

30 【0107】

融点 : 168.4~169.1 °C (エタノール/水より再結晶)

元素分析値 :  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$  として

理論値 (%) : C 62.42, H 6.83, N 12.66

実測値 (%) : C 62.48, H 6.60, N 12.70

IR (KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1698, 1659

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.71 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 6.86 (2H, s), 6.78 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 4.30~3.95 (4H, m), 4.07 (3H, s), 3.93 (6H, s), 3.90 (3H, s), 2.05~1.50 (4H, m), 1.20~0.85 (6H, m)

40 【0108】 参考例5 :

(E)-8-(4-メトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物6)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル2.00 g (8.85 ミリモル) 及び4-メトキシ桂皮酸1.73 g (9.74ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作により化合物6を2.29 g (通算収率68%) 得た。

【0109】

融点 : 159.8~161.3 °C (エタノール/水より再結晶)

元素分析値 :  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$  として

50 理論値 (%) : C 65.94, H 6.85, N 14.64

実測値(%) : C 65.92, H 6.90, N 14.88

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1695, 1658

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 7.72(2H, d, J=8.8Hz), 7.61(1H, d, J=15.8Hz), 7.16(1H, d, J=15.8Hz), 4.05~3.95(2H, m), 4.00(3H, s), 3.83(2H, t), 3.80(3H, s), 1.85~1.50(4H, m), 1.00~0.85(6H, m)

【0110】参考例6:

(E)-1,3-ジアリル-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル)キサンチン(化合物11)

1,3-ジアリル-5,6-ジアミノウラシル3.0 g(13.5ミリモル)及び3,4,5-トリメトキシ桂皮酸3.55 g(14.9ミリモル)を用い、参考例3とほぼ同様の操作により(E)-1,3-ジアリル-6-アミノ-5-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルアミノ)ウラシル(化合物F)を4.48 g(収率75%)不定形状晶として得た。

【0111】NMR(CDCl<sub>3</sub>, 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.90(1H, br s), 7.56(1H, d, J=16.0Hz), 6.71(2H, s), 6.57(1H, d, J=16.0Hz), 6.15~5.60(4H, m), 5.50~5.05(4H, m), 4.75~4.45(4H, m), 3.90(9H, s)

【0112】化合物Eの代わりに化合物Fの4.34 g(9.82ミリモル)を用い、参考例3とほぼ同様の操作により化合物11を2.81 g(収率68%)薄黄緑色粉末として得た。

融点 : 253.1~255.4 °C (ジオキサンより再結晶)

元素分析値 : C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 1/2H<sub>2</sub>Oとして

理論値(%) : C 60.96, H 5.81, N 12.93

実測値(%) : C 61.05, H 5.60, N 12.91

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1704, 1645, 1583, 1510

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 12.94(1H, brs), 7.73(1H, d, J=16.3Hz), 7.05(1H, d, J=16.3Hz), 6.81(2H, s), 6.12~5.92(2H, m), 5.37~5.22(4H, m), 4.83~4.76(4H, m), 3.91(6H, s), 3.90(3H, s)

【0113】参考例7:

(E)-1,3-ジアリル-7-メチル-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル)キサンチン(化合物7)

化合物Bの代わりに化合物11の1.13 g(2.67ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作により化合物7を620mg(収率53%)薄黄色針状晶として得た。

【0114】

融点 : 189.0~191.1 °C (酢酸エチルより再結晶)

元素分析値 : C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>として

理論値(%) : C 63.00, H 5.97, N 12.77

実測値(%) : C 63.00, H 6.05, N 12.85

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1699, 1660

NMR(CDCl<sub>3</sub>, 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.78(1H, d, J=16.0Hz), 6.85(2H, s), 6.84(1H, d, J=16.0Hz), 6.30~5.75(2H, m), 5.45~5.10(4H, m), 4.85~4.55(4H, m), 4.07(3H, s), 3.92(6H, s), 3.90(3H, s)

【0115】参考例8:

(E)-1,3-ジブチル-7-メチル-8-(3,4,5-トリメトキシス

チリル)キサンチン(化合物8)

5,6-ジアミノ-1,3-ジブチルウラシル4.75 g(18.7ミリモル)及び3,4,5-トリメトキシ桂皮酸4.90 g(20.6ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作により化合物8を5.49 g(通算収率63%)薄緑色粉末として得た。

【0116】

融点 : 136.8~137.3 °C (エタノール/水より再結晶)

元素分析値 : C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>として

理論値(%) : C 63.81, H 7.28, N 11.91

10 実測値(%) : C 63.63, H 6.93, N 11.99

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1692, 1659

NMR(CDCl<sub>3</sub>, 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.68(1H, d, J=15.8Hz), 6.80(2H, s), 6.79(1H, d, J=15.8Hz), 4.30~3.90(4H, m), 4.03(3H, s), 3.95(6H, s), 3.91(3H, s), 1.90~1.10(8H, m), 1.05~0.80(6H, m)

【0117】参考例9:

(E)-8-(4-メトキシ-2,3-ジメチルスチリル)-1,3-ジブチルキサンチン(化合物12)

5,6-ジアミノ-1,3-ジブチルウラシル2.31 g(10.24ミリモル)及び4-メトキシ-2,3-ジメチル桂皮酸2.42 g(15.4ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物12を1.96 g(収率48%)白色粉末として得た。

【0118】融点 : 270.7~271.3 °C

元素分析値 : C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>として

理論値(%) : C 66.64, H 7.11, N 14.13

実測値(%) : C 66.68, H 7.20, N 14.04

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1704, 1650, 1591, 1269

30 NMR(DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.93(1H, d, J=16.3Hz), 7.57(1H, d, J=8.9Hz), 6.88(1H, d, J=8.9Hz), 6.82(1H, d, J=16.3Hz), 3.98(2H, t, J=7.1Hz), 3.86(2H, t, J=7.3Hz), 3.81(3H, s), 2.32(3H, s), 2.09(3H, s), 1.80~1.55(4H, m), 0.95~0.80(6H, m)

【0119】参考例10:

(E)-8-(4-メトキシ-2,3-ジメチルスチリル)-7-メチル-1,3-ジブチルキサンチン(化合物13)

40 【0120】化合物Bの代わりに参考例9で得られた化合物12の4.00 g(5.10ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作により化合物13を1.73 g(収率83%)黄色針状晶として得た。

【0121】融点 : 171.0~173.5 °C

元素分析値 : C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>として

理論値(%) : C 67.29, H 7.36, N 13.64

実測値(%) : C 66.87, H 7.67, N 13.51

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1697, 1659, 1593, 1493

50 NMR(CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.07(1H, d, J=15.3Hz), 7.46(1H, d, J=8.4Hz), 6.77(1H, d, J=8.4Hz), 6.67(1H, d, J=15.3Hz), 4.12(2H, t, J=7.3Hz), 4.03(3H, s), 3.98(2H, t, J=7.3Hz), 3.86(3H, s), 2.39(3H, s), 2.26(3H, s),

1.85~1.50 (4H, m), 1.05~0.90 (6H, m)

【0122】参考例 11:

(E)-8-(2,4-ジメトキシ-3-メチルスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物 14)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル 1.25 g (5.52 ミリモル) 及び 2,4-ジメトキシ-3-メチル桂皮酸 1.35 g (6.08 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物 14 を 1.14 g (収率 50%) 白色針状晶として得た。

【0123】融点: 255.2~256.0 °C

元素分析値:  $C_{22}H_{22}N_4O_4$  として

理論値(%): C 64.06, H 6.84, N 13.58

実測値(%): C 63.77, H 7.01, N 13.42

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1694, 1650, 1594, 1495

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 13.54 (1H, brs), 7.76 (1H, d, J=16.5Hz), 7.59 (1H, d, J=8.9Hz), 6.99 (1H, d, J=16.5Hz), 6.84 (1H, d, J=8.9Hz), 3.99 (2H, t, J=7.4Hz), 3.85 (2H, t, J=7.3Hz), 3.83 (3H, s), 3.70 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.80 ~ 1.55 (4H, m), 0.95~0.80 (6H, m)

【0124】参考例 12:

(E)-8-(2,4-ジメトキシ-3-メチルスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物 15)

化合物 B の代わりに参考例 11 で得られた化合物 14 の 1.10 g (2.67 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/2-プロパノールより再結晶することにより、化合物 15 を 620mg (収率 55%) 薄黄色粒状晶として得た。

【0125】融点: 191.4~191.8 °C

元素分析値:  $C_{23}H_{24}N_4O_4$  として

理論値(%): C 64.76, H 7.08, N 13.13

実測値(%): C 64.84, H 7.30, N 12.89

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1695, 1654, 1274, 1107

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.91 (1H, d, J=15.8Hz), 7.42 (1H, d, J=8.6Hz), 6.98 (1H, d, J=15.8Hz), 6.69 (1H, d, J=8.6Hz), 4.11 (2H, t, J=7.4Hz), 4.03 (3H, s), 4.03~3.95 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.77 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.85~1.55 (4H, m), 1.03~0.94 (6H, m)

【0126】参考例 13:

(E)-1,3-ジプロピル-8-(2,3,4-トリメトキシスチリル) キサンチン (化合物 20)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル 2.00 g (8.85 ミリモル) 及び 2,3,4-トリメトキシ桂皮酸 2.32 g (9.73 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を 2-プロパノール/水より再結晶することにより、化合物 20 を 1.84 g (収率 49%) 薄黄色針状晶として得た。

【0127】融点: 246.5~246.8 °C

元素分析値:  $C_{22}H_{22}N_4O_6$  として

理論値(%): C 61.66, H 6.58, N 13.07

実測値(%): C 61.50, H 6.89, N 13.06

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1703, 1651, 1504

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 12.72 (1H, brs), 7.92 (1H, d, J=16.5Hz), 7.31 (1H, d, J=8.7Hz), 7.09 (1H, d, J=16.5Hz), 6.71 (1H, d, J=8.7Hz), 4.25 ~ 4.10 (4H, m), 3.95 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.90 (3H, s), 2.00~1.65 (4H, m), 1.10~0.85 (6H, m)

【0128】参考例 14:

(E)-7-メチル-1,3-ジプロピル-8-(2,3,4-トリメトキシスチリル) キサンチン (化合物 21)

化合物 B の代わりに参考例 13 で得られた化合物 20 の 2.50 g (5.84 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノールより再結晶することにより、化合物 21 を 1.70 g (収率 66%) 黄色針状晶として得た。

【0129】融点: 153.5~153.8 °C

元素分析値:  $C_{23}H_{24}N_4O_6$  として

理論値(%): C 62.42, H 6.83, N 12.66

実測値(%): C 62.77, H 7.25, N 12.65

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1699, 1657, 1590, 1497, 1439

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.88 (1H, d, J=15.8Hz), 7.28 (1H, d, J=8.9Hz), 7.02 (1H, d, J=15.8Hz), 6.71 (1H, d, J=8.9Hz), 4.25~3.95 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.90 (3H, s), 2.00~1.65 (4H, m), 1.10~0.85 (6H, m)

【0130】参考例 15:

(E)-1,3-ジプロピル-8-(2,4,5-トリメトキシスチリル) キサンチン (化合物 22)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル 2.00 g (8.85 ミリモル) 及び 2,4,5-トリメトキシ桂皮酸 2.32 g (9.73 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を 2-プロパノール/水より再結晶することにより、化合物 22 を 870mg (収率 23%) 薄黄色粉末として得た。

【0131】融点: 254.5~255.7 °C

元素分析値:  $C_{22}H_{22}N_4O_6$  として

理論値(%): C 61.66, H 6.58, N 13.07

実測値(%): C 61.94, H 6.97, N 13.06

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1693, 1650, 1517

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 12.53 (1H, brs), 7.97 (1H, d, J=16.5Hz), 7.10 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=16.5Hz), 6.54 (1H, s), 4.25 ~ 4.10 (4H, m), 3.95 (3H, s), 3.90 (6H, s), 1.90~1.65 (4H, m), 1.01 (3H, t, J=7.6Hz), 0.86 (3H, t, J=7.6Hz)

【0132】参考例 16:

(E)-7-メチル-1,3-ジプロピル-8-(2,4,5-トリメトキシスチリル) キサンチン (化合物 23)

化合物 B の代わりに参考例 15 で得られた化合物 22 の 0.5 g (1.17 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/ヘキサンよ



り再結晶することにより、化合物 2 3 を 200mg (収率 39%) 薄黄色粉末として得た。

【0133】融点：195.5～196.2℃

元素分析値： $C_{22}H_{26}N_4O_5$  として

理論値(%)：C 62.42, H 6.83, N 12.66

実測値(%)：C 62.14, H 7.12, N 12.56

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>)：1688, 1653, 1515, 1439, 1214

NMR(CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm)：7.93(1H, d, J=15.8Hz), 7.05(1H, s), 6.94(1H, d, J=15.8Hz), 6.54(1H, s), 4.15～3.90(4H, m), 4.04(3H, s), 3.95(3H, s), 3.93(3H, s), 3.91(3H, s), 1.90～1.65(4H, m), 1.03～0.94(6H, m)

【0134】参考例 17：

(E)-8-(2,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物 2 4)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル 3.0 g (13.3 ミリモル) 及び 2,4-ジメトキシ桂皮酸 3.04 g (14.60 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物 2 4 を 1.26 g (収率 24%) 白色結晶として得た。

【0135】融点：273.1～273.7℃

元素分析値： $C_{21}H_{24}N_4O_4$  として

理論値(%)：C 63.30, H 6.57, N 14.06

実測値(%)：C 62.94, H 6.78, N 14.03

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>)：1693, 1645, 1506

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm)：13.39(1H, brs), 7.78(1H, d, J=16.5Hz), 7.54(1H, d, J=8.2Hz), 6.95(1H, d, J=16.5Hz), 6.63(1H, d, J=2.3Hz), 6.00(1H, dd, J=8.2, 2.3Hz), 4.01～3.85(4H, m), 3.89(3H, s), 3.82(3H, s), 1.79～1.50(4H, m), 0.93～0.87(6H, m)

【0136】参考例 18：

(E)-8-(2,4-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物 2 5)

化合物 B の代わりに参考例 17 で得られた化合物 2 4 の 600mg (1.51 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物 2 5 を 556mg (収率 90%) 茶色針状晶として得た。

【0137】融点：167.6～167.9℃

元素分析値： $C_{22}H_{24}N_4O_4$  として

理論値(%)：C 64.06, H 6.84, N 13.58

実測値(%)：C 63.98, H 6.94, N 13.61

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>)：1691, 1653, 1603, 1437

NMR(CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm)：7.92(1H, d, J=15.8Hz), 7.48(1H, d, J=8.6Hz), 6.98(1H, d, J=15.8Hz), 6.54(1H, d, J=8.6, 2.3Hz), 6.50(1H, d, J=2.3Hz), 4.14～3.95(4H, m), 4.02(3H, s), 3.93(3H, s), 3.86(3H, s), 1.91～1.65(4H, m), 1.03～0.94(6H, m)

【0138】参考例 19：

(E)-8-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシスチリル)-

1,3-ジプロピルキサンチン (化合物 2 6)

4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシ桂皮酸 5.0 g (22.3 ミリモル)、臭化ベンジル 8.0ml (66.9 ミリモル) 及び炭酸カリウムの混合物を、ジメチルホルムアミド 50ml 中、70℃ で 2 時間攪拌した。不溶物を濾過により除き、濾液を水 500ml にあけた。クロロホルム 100ml で 3 回抽出し、抽出液を水で 2 回次いで飽和食塩水で 2 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 50ml 及びエタノール 50ml を加え、15 分間加熱還流した。冷却後、濃塩酸で反応液の pH を 3 とし、クロロホルム 50ml で 3 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンより再結晶することにより、(E)-4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシ桂皮酸 (化合物 G) を 5.4 g (収率 77%) 薄黄色針状晶として得た。

【0139】融点：101.8～102.3℃

元素分析値： $C_{18}H_{18}O_5$  として

理論値(%)：C 68.77, H 5.77

20 実測値(%)：C 68.95, H 5.79

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>)：2900(br), 1683, 1630, 1579, 1502, 1281, 1129

NMR(CDCl<sub>3</sub>; 90MHz)  $\delta$  (ppm)：7.80(1H, d, J=16Hz), 7.55～7.20(5H, m), 6.80(2H, s), 6.30(1H, d, J=16Hz), 5.08(2H, s)

【0140】5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル 3.30 g (14.5 ミリモル) 及び化合物 G の 5.0 g (15.9 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/2-プロパノールより再結晶することにより、化合物 2 6 を 5.44 g (収率 74%) 白色粉末として得た。

【0141】融点：221.1～221.4℃

元素分析値： $C_{22}H_{22}N_4O_5$  として

理論値(%)：C 66.65, H 6.39, N 11.10

実測値(%)：C 66.65, H 6.51, N 11.01

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>)：1704, 1637, 1582, 1505

40 NMR(CDCl<sub>3</sub>; 90MHz)  $\delta$  (ppm)：7.69(1H, d, J=16Hz), 7.55～7.20(5H, m), 6.96(1H, d, J=16Hz), 6.80(2H, s), 5.08(2H, s), 4.25～3.95(4H, m), 3.88(6H, s), 2.10～1.65(4H, m), 1.20～0.80(6H, m)

【0142】参考例 20：

(E)-8-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物 2 7)

化合物 B の代わりに参考例 19 で得られた化合物 2 6 の 8.20 g (14.5 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を 2-プロパノール/水より再結晶することにより、化合物 2 7 を 4.78 g (収率 64%) 白色粉末として得た。

【0143】融点：164.7～165.1℃

50 元素分析値： $C_{22}H_{24}N_4O_5$  として

51

理論値(%) : C 67.16, H 6.60, N 10.80

実測値(%) : C 67.01, H 6.61, N 10.70

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1695, 1659, 1580, 1542, 1505, 1455, 1335NMR( $\text{CDCl}_3$ ; 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.70(1H, d, J=16Hz), 7.55~7.20(5H, m), 6.78(2H, s), 6.72(1H, d, J=16Hz), 5.07(2H, s), 4.25~3.95(4H, m), 4.07(3H, s), 3.89(6H, s), 2.10~1.65(4H, m), 1.20~0.85(6H, m)

【O 1 4 4】参考例 2 1 :

(E)-8-(2, 3-ジメトキシステチル)-1, 3-ジプロピルキサンチン (化合物 2 8)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジプロピルウラシル 2.0 g (8.85 ミリモル) 及び 2, 3-ジメトキシ桂皮酸 2.2 g (10.6 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をクロロホルム/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物 2 8 を 1.26 g (収率 36%) 黄色結晶として得た。

【O 1 4 5】融点 : 236.0~236.5 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$  として

理論値(%) : C 63.30, H 6.57, N 14.06

実測値(%) : C 62.99, H 6.71, N 13.83

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1701, 1652, 1271NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.63(1H, brs), 7.84(1H, d, J=16.8Hz), 7.28(1H, d, J=6.8Hz), 7.14~7.05(3H, m), 4.00(2H, t, J=7.3Hz), 3.88~3.78(2H, m), 3.83(3H, s), 3.79(3H, s), 1.80~1.50(4H, m), 0.93~0.85(6H, m)

【O 1 4 6】参考例 2 2 :

(E)-8-(2, 3-ジメトキシステチル)-7-メチル-1, 3-ジプロピルキサンチン (化合物 2 9)

化合物 B の代わりに参考例 2 1 で得られた化合物 2 8 の 1.5 g (3.77 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物 2 9 を 1.22 g (収率 79%) 薄茶色針状晶として得た。

【O 1 4 7】融点 : 163.5~163.7 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$  として

理論値(%) : C 64.06, H 6.84, N 13.58

実測値(%) : C 64.03, H 7.12, N 13.42

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1695, 1657, 1272NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.88(1H, d, J=15.8Hz), 7.50(1H, dd, J=1.7, 7.6Hz), 7.32(1H, d, J=15.8Hz), 7.17~7.06(2H, m), 4.02(3H, s), 4.02~3.98(2H, m), 3.86~3.81(2H, m), 3.84(3H, s), 3.79(3H, s), 1.80~1.65(2H, m), 1.65~1.50(2H, m), 0.93~0.84(6H, m)

【O 1 4 8】参考例 2 3 :

(E)-8-(3, 4-ジメチルスチル)-1, 3-ジプロピルキサンチン (化合物 3 0)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジプロピルウラシル 5.90 g (26.0 ミリモル) 及び 3, 4-ジメチル桂皮酸 5.5 g (31.3 ミリモ

52

ル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物 3 0 を 7.70 g (収率 81%) 白色粉末として得た。

【O 1 4 9】融点 : 252.7~254.0 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$  として

理論値(%) : C 68.83, H 7.15, N 15.29

実測値(%) : C 68.43, H 7.22, N 15.22

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1700, 1648, 1490NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.40(1H, d, J=16.2Hz), 7.37(1H, s), 7.29(1H, d, J=7.2Hz), 7.14(1H, d, J=7.2Hz), 6.95(1H, d, J=16.2Hz), 3.95(2H, t, J=7.2Hz), 3.83(2H, t, J=7.4Hz), 2.25(3H, s), 2.23(3H, s), 1.80~1.55(4H, m), 1.00~0.90(6H, m)

【O 1 5 0】参考例 2 4 :

(E)-8-(3, 4-ジメチルスチル)-7-メチル-1, 3-ジプロピルキサンチン (化合物 3 1)

化合物 B の代わりに参考例 2 3 で得られた化合物 3 0 の 6.50 g (17.8 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物 3 1 を 5.62 g (収率 83%) 白色針状晶として得た。

【O 1 5 1】融点 : 169.3~170.3 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$  として

理論値(%) : C 69.45, H 7.42, N 14.72

実測値(%) : C 69.33, H 7.42, N 14.86

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1693, 1656NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.59(1H, d, J=15.8Hz), 7.58(1H, s), 7.49(1H, d, J=7.6Hz), 7.26(1H, d, J=15.8Hz), 7.19(1H, d, J=7.6Hz), 4.02(3H, s), 4.05~3.90(2H, m), 3.84(2H, t, J=7.4Hz), 2.27(3H, s), 2.25(3H, s), 1.85~1.50(4H, m), 1.00~0.85(6H, m)

【O 1 5 2】参考例 2 5 :

(E)-8-(3, 5-ジメトキシステチル)-1, 3-ジプロピルキサンチン (化合物 3 2)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジプロピルウラシル 3.95 g (17.5 ミリモル) 及び 3, 5-ジメトキシ桂皮酸 4.0 g (19.2 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルホルムアミド/水より再結晶することにより、化合物 3 2 を 3.78 g (収率 54%) 白色粉末として得た。

【O 1 5 3】融点 : 248.7~250.3 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$  として

理論値(%) : C 63.30, H 6.58, N 14.06

実測値(%) : C 63.02, H 6.71, N 14.06

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1687, 1631, 1588, 1494NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.56(1H, d, J=16.6Hz), 7.08(1H, d, J=16.6Hz), 6.78(2H, d, J=2.0Hz), 6.50(1H, t, J=2.0Hz), 3.98(2H, t, J=7.3Hz), 3.85(2H, t, J=7.3Hz), 3.79(6H, s), 1.80~1.50(4H, m), 0.92~0.84(6H, m)

## 【0154】参考例26:

(E)-8-(3,5-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物33)

化合物Bの代わりに参考例25で得られた化合物32の3.23g (8.27ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をアセトニトリルより再結晶することにより、化合物33を2.96g (収率87%)白色針状晶として得た。

【0155】融点: 178.0~178.2℃

元素分析値:  $C_{22}H_{20}N_4O_4$  として

理論値(%): C 64.06, H 6.84, N 13.58

実測値(%): C 63.87, H 7.11, N 13.66

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1692, 1657, 1592

NMR(DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.59(1H, d, J=15.9Hz), 7.35(1H, d, J=15.9Hz), 6.98(2H, d, J=2.9Hz), 6.51(1H, t, J=2.9Hz), 4.04(3H, s), 4.10~3.95(2H, m), 3.90~3.75(2H, m), 3.80(6H, s), 1.80~1.50(4H, m), 1.00~0.80(6H, m)

## 【0156】参考例27:

(E)-8-(3-ニトロスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物34)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル4.0g (17.7ミリモル)及び3-ニトロ桂皮酸3.8g (19.5ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエンより再結晶することにより、化合物34を3.86g (収率57%)薄黄色針状晶として得た。

【0157】融点: 256.5~256.8℃

元素分析値:  $C_{19}H_{12}N_6O_4$ ,  $0.25C_6H_5CH_3$  として

理論値(%): C 61.32, H 5.70, N 17.23

実測値(%): C 61.64, H 5.94, N 17.29

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1701, 1649, 1529, 1355

NMR(DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 8.42(1H, s), 8.19(1H, d, J=8.0Hz), 8.12(1H, d, J=7.6Hz), 7.80~7.65(2H, m), 7.25(1H, d, J=16.5Hz), 4.00(2H, t, J=7.2Hz), 3.86(2H, t, J=7.3Hz), 1.80~1.55(4H, m), 1.00~0.80(6H, m)

## 【0158】参考例28:

(E)-7-メチル-8-(3-ニトロスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物35)

化合物Bの代わりに参考例27で得られた化合物34の3.20g (8.36ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物35を2.41g (収率73%)黄色針状晶として得た。

【0159】融点: 218.2~218.4℃

元素分析値:  $C_{20}H_{22}N_4O_4$  として

理論値(%): C 60.44, H 5.83, N 17.62

実測値(%): C 59.94, H 5.97, N 17.43

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1699, 1662, 1521

NMR(DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 8.70(1H, m), 8.24(1H, d, J=7.9Hz), 8.19(1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 7.78(1H, d, J=1

5.9Hz), 7.71(1H, t, J=7.9Hz), 7.61(1H, d, J=15.9Hz), 4.08(3H, s), 4.01(2H, t, J=7.3Hz), 3.85(2H, t, J=7.3Hz), 1.85~1.55(4H, m), 0.91(3H, t, J=7.5Hz), 0.87(3H, t, J=7.4Hz)

## 【0160】参考例29:

(E)-8-(3-フルオロスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物36)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル3.95g (17.5ミリモル)及び3-フルオロ桂皮酸3.19g (19.2ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルホルムアミド/水より再結晶することにより、化合物36を4.67g (収率75%)薄黄色粉末として得た。

【0161】融点: 265.0~265.9℃

元素分析値:  $C_{19}H_{12}N_4O_2F$  として

理論値(%): C 64.03, H 5.94, N 15.72

実測値(%): C 64.02, H 5.96, N 15.46

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1701, 1646

NMR(DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.63(1H, d, J=16.3Hz), 7.53~7.41(3H, m), 7.23~7.15(1H, m), 7.12(1H, d, J=16.3Hz), 3.99(2H, t, J=7.0Hz), 3.86(2H, t, J=7.3Hz), 1.80~1.50(4H, m), 0.93~0.85(6H, m)

## 【0162】参考例30:

(E)-8-(3-フルオロスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物37)

化合物Bの代わりに参考例29で得られた化合物36の2.92g (8.19ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物37を2.67g (収率88%)薄黄色針状晶として得た。

【0163】融点: 161.9~162.0℃

元素分析値:  $C_{20}H_{22}N_4O_2F$  として

理論値(%): C 64.85, H 6.26, N 15.12

実測値(%): C 64.61, H 6.40, N 14.86

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1693, 1656, 1544

NMR(DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.80~7.60(3H, m), 7.50~7.38(2H, m), 7.19(1H, dt, J=2.3, 8.3Hz), 4.04(3H, s), 4.00(2H, t, J=7.3Hz), 3.84(2H, t, J=7.5Hz), 1.80~1.55(4H, m), 1.00~0.80(6H, m)

## 【0164】参考例31:

(E)-8-(3-クロロスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物38)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル3.95g (17.5ミリモル)及び3-クロロ桂皮酸3.51g (19.2ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルホルムアミド/水より再結晶することにより、化合物38を4.44g (収率67%)薄黄色結晶として得た。

【0165】融点: 258.9~259.4℃

元素分析値:  $C_{19}H_{12}N_4O_2Cl$  として

理論値(%) : C 61.21, H 5.68, N 15.03

実測値(%) : C 61.52, H 5.73, N 14.79

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1700, 1644, 1588, 1494

NMR(DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.7(1H, brs), 7.71~7.52(3H, m), 7.48~7.39(2H, m), 7.12(1H, d, J=16.3Hz), 3.99(2H, t, J=7.0Hz), 3.86(2H, t, J=7.0Hz), 1.80~1.50(4H, m), 0.93~0.84(6H, m)

【0166】参考例32:

(E)-8-(3-クロロスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物39)

化合物Bの代わりに参考例31で得られた化合物38の2.85g(7.66ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノールより再結晶することにより、化合物39を2.69g(収率91%)白色針状晶として得た。

【0167】融点: 167.7~167.9℃

元素分析値:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$  として

理論値(%) : C 62.09, H 5.99, N 14.48

実測値(%) : C 62.00, H 6.08, N 14.27

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1691, 1657, 1543

NMR(DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.99(1H, s), 7.72(1H, d, J=6.6Hz), 7.63(1H, d, J=15.8Hz), 7.50~7.30(3H, m), 4.05(3H, s), 4.00(2H, t, J=7.5Hz), 3.84(2H, t, J=7.4Hz), 1.80~1.55(4H, m), 1.00~0.80(6H, m)

【0168】参考例33:

(E)-8-(2-クロロスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物40)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル3.00g(13.3ミリモル)及び2-クロロ桂皮酸2.67g(14.6ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエンより再結晶することにより、化合物40を3.72g(収率82%)白色針状晶として得た。

【0169】融点: 269.4~269.9℃

元素分析値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$  として

理論値(%) : C 61.21, H 5.68, N 15.03

実測値(%) : C 60.94, H 5.69, N 14.68

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1695, 1645, 1493

NMR(DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.00~7.80(2H, m), 7.55~7.50(1H, m), 7.45~7.37(2H, m), 7.12(1H, d, J=16.5Hz), 3.99(2H, t, J=7.3Hz), 3.86(2H, t, J=7.4Hz), 1.80~1.55(4H, m), 1.00~0.80(6H, m)

【0170】参考例34:

(E)-8-(2-クロロスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物41)

化合物Bの代わりに参考例33で得られた化合物40の2.37g(6.37ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物41を1.88g(収率77%)黄色針状晶として得た。

【0171】融点: 159.0~159.9℃

元素分析値:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$  として

理論値(%) : C 62.09, H 5.99, N 14.48

実測値(%) : C 61.75, H 6.14, N 14.45

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1696, 1650, 1544

NMR(DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.10(1H, dd, J=2.3, 7.3Hz), 7.97(1H, d, J=15.5Hz), 7.55~7.50(1H, m), 7.46~7.35(3H, m), 4.05(3H, s), 4.00(2H, t, J=7.3Hz), 3.84(2H, t, J=7.3Hz), 1.80~1.55(4H, m), 1.00~0.80(6H, m)

【0172】参考例35:

10 (E)-8-(2-フルオロスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物42)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル3.00g(13.3ミリモル)及び2-フルオロ桂皮酸2.43g(14.6ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物42を3.23g(収率68%)白色針状晶として得た。

【0173】融点: 258.8~259.2℃

元素分析値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}$  として

理論値(%) : C 64.03, H 5.94, N 15.72

20 実測値(%) : C 64.01, H 6.11, N 15.52

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1702, 1648

NMR(DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.85~7.77(2H, m), 7.46~7.32(1H, m), 7.29~7.23(2H, m), 7.16(1H, d, J=16.5Hz), 3.99(2H, t, J=7.1Hz), 3.86(2H, t, J=7.3Hz), 1.80~1.55(4H, m), 1.00~0.80(6H, m)

【0174】参考例36:

(E)-8-(2-フルオロスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物43)

化合物Bの代わりに参考例35で得られた化合物42の3.50g(9.83ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物43を1.23g(収率34%)白色針状晶として得た。

【0175】融点: 155.5~155.9℃

元素分析値:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}$  として

理論値(%) : C 64.85, H 6.26, N 15.12

実測値(%) : C 65.00, H 6.44, N 15.34

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1694, 1660

40 NMR(DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.02(1H, t, J=8.3Hz), 7.75(1H, d, J=15.5Hz), 7.47~7.40(2H, m), 7.40~7.25(2H, m), 4.03(3H, s), 4.00(2H, t, J=7.4Hz), 3.84(2H, t, J=7.4Hz), 1.80~1.55(4H, m), 1.00~0.80(6H, m)

【0176】参考例37:

(E)-8-(4-メトキシ-2,5-ジメチルスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物44)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル2.5g(11.1ミリモル)及び4-メトキシ-2,5-ジメチル桂皮酸2.51g(12.17ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物44を1.98g(収率45%)白色結晶と

して得た。

【0177】融点：268.0～269.2℃

元素分析値：C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として

理論値(%)：C 66.65, H 7.11, N 14.13

実測値(%)：C 66.82, H 7.34, N 14.14

IR(KBr)  $\nu_{\max}$ (cm<sup>-1</sup>)：1694, 1644, 1506, 1261

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>;270MHz)  $\delta$ (ppm)：12.95(1H, brs), 7.95(1H, d, J=15.8Hz), 7.42(1H, s), 6.89(1H, d, J=15.8Hz), 6.66(1H, s), 4.19～4.07(4H, m), 3.86(3H, s), 2.48(3H, s), 2.21(3H, s), 1.91～1.74(4H, m), 1.02(3H, t, J=6.9Hz), 0.93(3H, t, J=6.9Hz)

【0178】参考例38：

(E)-8-(4-メトキシ-2,5-ジメチルスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物45)

化合物Bの代わりに参考例37で得られた化合物44の973mg(2.45ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を2-プロパノール/水より再結晶することにより、化合物45を966mg(収率96%)薄黄色針状晶として得た。

【0179】融点：245.3～246.3℃

元素分析値：C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として

理論値(%)：C 67.30, H 7.36, N 13.65

実測値(%)：C 67.37, H 7.51, N 13.69

IR(KBr)  $\nu_{\max}$ (cm<sup>-1</sup>)：1690, 1655, 1508, 1261

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>;270MHz)  $\delta$ (ppm)：7.96(1H, d, J=15.8Hz), 7.41(1H, s), 6.70(1H, d, J=15.8Hz), 6.66(1H, s), 4.14～4.09(2H, m), 4.05(3H, s), 4.01～3.95(2H, m), 2.48(3H, s), 2.22(3H, s), 1.91～1.77(2H, m), 1.74～1.63(2H, m), 1.03～0.94(6H, m)

【0180】参考例39：

(Z)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物46)(化合物1との約6：4の混合物)

参考例1で得られた化合物1の2.00g(4.85ミリモル)をクロロホルム180mlに溶解し、太陽光を24時間照射した。反応混合物を注意深く濃縮後、メタノールを加えて析出する結晶を濾取し、次いで減圧下乾燥することにより、化合物46および化合物1の混合物を1.72g(収率86%)薄黄色粉末として得た(化合物46と化合物1の比は、NMR分析により約6：4であった)。

【0181】融点：115.2～119.4℃

元素分析値：C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>として

理論値(%)：C 64.06, H 6.84, N 13.58

実測値(%)：C 64.02, H 6.82, N 13.46

IR(KBr)  $\nu_{\max}$ (cm<sup>-1</sup>)：1695, 1656, 1521

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>;270MHz)  $\delta$ (ppm)：7.60(1×4/10H, d, J=15.8Hz), 7.40(1×4/10H, d, J=2.0Hz), 7.32～7.17(2×4/10H + 2×6/10H, m), 6.99(1×4/10H, d, J=8.4Hz), 6.94(1×6/10H, d, J=12.7Hz), 6.92(1×6/10H, d, J=8.2Hz), 6.39(1×6/10H, d, J=12.7Hz), 4.02(3×4/10H, s), 4.1

0～3.80(4H, m), 3.85(3×4/10H, s), 3.80(3×4/10H, s), 3.77(6×6/10H, s), 3.64(3×6/10H, s), 1.80～1.55(4H, m), 1.00～0.85(6H, m)

【0182】参考例40：

(E)-8-(4-エトキシスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物47)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル3.0g(13.3ミリモル)及び4-エトキシ桂皮酸2.80g(14.6ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物47を3.57g(収率70%)薄黄色針状晶として得た。

【0183】融点：261.6～262.0℃

元素分析値：C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として

理論値(%)：C 65.96, H 6.85, N 14.65

実測値(%)：C 65.93, H 7.13, N 14.65

IR(KBr)  $\nu_{\max}$ (cm<sup>-1</sup>)：1701, 1635, 1516, 1261

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>;270MHz)  $\delta$ (ppm)：13.37(1H, brs), 7.59(1H, d, J=16.5Hz), 7.55(2H, d, J=8.6Hz), 6.96(2H, d, J=8.6Hz), 6.88(1H, d, J=16.5Hz), 4.07(2H, q, J=6.9Hz), 3.99(2H, t, J=7.3Hz), 3.86(2H, t, J=7.3Hz), 1.73(2H, m), 1.58(2H, m), 1.34(3H, t, J=6.9Hz), 0.90(3H, t, J=7.3Hz), 0.87(3H, t, J=7.3Hz)

【0184】参考例41：

(E)-8-(4-エトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物48)

化合物Bの代わりに参考例40で得られた化合物47の2.0g(5.23ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物48を1.72g(収率83%)薄緑色針状晶として得た。

【0185】融点：174.7～175.0℃

元素分析値：C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として

理論値(%)：C 66.65, H 7.11, N 14.13

実測値(%)：C 66.60, H 7.20, N 14.27

IR(KBr)  $\nu_{\max}$ (cm<sup>-1</sup>)：1702, 1660, 1515, 1252

NMR(CDCl<sub>3</sub>;270MHz)  $\delta$ (ppm)：7.74(1H, d, J=15.8Hz), 7.52(2H, d, J=8.6Hz), 6.92(2H, d, J=8.6Hz), 6.76(1H, d, J=15.8Hz), 4.09(2H, t, J=7.6Hz), 4.08(2H, q, J=6.9Hz), 4.04(3H, s), 3.99(2H, t, J=7.6Hz), 1.44(3H, t, J=6.9Hz), 1.00(3H, t, J=7.6Hz), 0.97(3H, t, J=7.6Hz)

【0186】参考例42：

(E)-8-(4-プロポキシスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物49)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル3.0g(13.3ミリモル)及び4-プロポキシ桂皮酸3.01g(14.6ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物49を1.71g(収率33%)薄茶色針状晶として得た。

【0187】融点：248.3～248.7℃

元素分析値 :  $C_{22}H_{28}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 66.65, H 7.11, N 14.13

実測値 (%) : C 66.50, H 7.48, N 14.25

IR (KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1694, 1649, 1514, 1253

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.34 (1H, brs), 7.58 (1H, d, J=16.5Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6Hz), 6.99 (2H, d, J=8.6Hz), 6.88 (1H, d, J=16.5Hz), 4.01 ~ 3.95 (4H, m), 3.86 (2H, t, J=7.3Hz), 1.78 ~ 1.70 (4H, m), 1.62 ~ 1.54 (2H, m), 0.98 (3H, t, J=7.3Hz), 0.90 (3H, t, J=7.6Hz), 0.87 (3H, t, J=7.6Hz)

【0188】参考例43 :

(E)-7-メチル-8-(4-プロポキシチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物50)

化合物Bの代わりに参考例42で得られた化合物49の1.0 g (2.52 ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物50を863mg (収率83%) 薄黄色針状晶として得た。

【0189】融点 : 172.6 ~ 173.5 °C

元素分析値 :  $C_{28}H_{30}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 67.30, H 7.36, N 13.65

実測値 (%) : C 67.15, H 7.65, N 13.58

IR (KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1699, 1658, 1514, 1252

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.74 (1H, d, J=15.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.9Hz), 6.92 (2H, d, J=8.9Hz), 6.76 (1H, d, J=15.8Hz), 4.13 ~ 3.94 (6H, m), 4.04 (3H, s), 1.90 ~ 1.62 (6H, m), 1.08 ~ 0.94 (9H, m)

【0190】参考例44 :

(E)-8-(4-ブトキシチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物51)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル3.0 g (13.3 ミリモル) 及び4-ブトキシ桂皮酸3.21 g (14.6 ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物51を3.47 g (収率64%) 白色針状晶として得た。

【0191】融点 : 237.3 ~ 238.9 °C

元素分析値 :  $C_{28}H_{30}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 67.30, H 7.36, N 13.65

実測値 (%) : C 67.39, H 7.45, N 13.59

IR (KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1697, 1644, 1514, 1257

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.37 (1H, brs), 7.58 (1H, d, J=16.2Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6Hz), 6.97 (2H, d, J=8.6Hz), 6.88 (1H, d, J=16.2Hz), 4.04 ~ 3.96 (4H, m), 3.86 (2H, t, J=7.3Hz), 1.80 ~ 1.37 (8H, m), 0.97 ~ 0.84 (9H, m)

【0192】参考例45 :

(E)-8-(4-ブトキシチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物52)

化合物Bの代わりに参考例44で得られた化合物51の2.0 g (4.87 ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の

操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物52を1.56 g (収率75%) 薄緑色針状晶として得た。

【0193】融点 : 134.8 ~ 135.6 °C

元素分析値 :  $C_{24}H_{32}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 67.90, H 7.59, N 13.20

実測値 (%) : C 68.22, H 7.88, N 13.49

IR (KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1696, 1651, 1513, 1247

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.74 (1H, d, J=15.5Hz), 7.52 (2H, d, J=8.6Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6Hz), 6.76 (1H, d, J=15.5Hz), 4.13 ~ 3.95 (6H, m), 4.04 (3H, s), 1.88 ~ 1.44 (8H, m), 1.03 ~ 0.94 (9H, m)

【0194】参考例46 :

(E)-8-(3,4-ジヒドロキシチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物53)

参考例1で得られた化合物1の770mg (1.87 ミリモル) を塩化メチレン15mlに溶解し、これに、氷冷、アルゴン気流下、三臭化ホウ素 (1.0M塩化メチレン溶液) 5.6ml (5.6 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム-重曹水で分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物53を550mg (収率77%) 黄色固体として得、さらにエーテルにより微粉化することにより黄色粉末を得た。

【0195】融点 : 250.1 ~ 251.4 °C

元素分析値 :  $C_{26}H_{34}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 62.49, H 6.29, N 14.57

実測値 (%) : C 62.27, H 6.48, N 14.74

IR (KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1680, 1640, 1543, 1306

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 9.31 (1H, brs), 8.95 (1H, brs), 7.49 (1H, d, J=15.8Hz), 7.15 (1H, d, J=2.0Hz), 7.04 (1H, dd, J=7.9, 2.0Hz), 6.98 (1H, d, J=15.8Hz), 6.78 (1H, d, J=7.9Hz), 3.99 (2H, t, J=7.6Hz), 3.98 (3H, s), 3.84 (2H, t, J=7.4Hz), 1.73 (2H, m), 1.57 (2H, m), 0.90 (3H, t, J=7.4Hz), 0.87 (3H, t, J=7.4Hz)

【0196】参考例47 :

(E)-8-(3,4-ジエトキシチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物54)

参考例46で得られた化合物53の390mg (1.01 ミリモル) をジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これにヨウ化エチル0.20ml (2.50 ミリモル) 及び炭酸カリウム420mg (3.04 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、炭酸カリウムを溶解させ、析出した結晶を濾取した。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物54を237mg (収率53%) 薄黄色針状晶として得た。

【0197】融点 : 173.8 ~ 174.0 °C

元素分析値 :  $C_{28}H_{38}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 65.44, H 7.32, N 12.72

実測値(%) : C 65.42, H 7.48, N 12.62

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1694, 1653, 1508, 1268

NMR( $\text{CDCl}_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.71(1H, d, J=15.5Hz), 7.15(1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 7.10(1H, d, J=2.0Hz), 6.89(1H, d, J=8.3Hz), 6.74(1H, d, J=15.5Hz), 4.16(2H, q, J=6.9Hz), 4.14(2H, q, J=6.9Hz), 4.08 ~ 3.95(4H, m), 4.05(3H, s), 1.91 ~ 1.76(2H, m), 1.76 ~ 1.62(2H, m), 1.49(3H, t, J=6.9Hz), 1.48(3H, t, J=6.9Hz), 1.00(3H, t, J=7.6Hz), 0.97(3H, t, J=7.6Hz)

【0198】参考例 48 :

(E)-8-(3- ブロモ-4- メトキシチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物 55)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル3.0 g (13.3 ミリモル) 及び3-ブロモ-4-メトキシ桂皮酸3.75 g (14.6 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物 55 を3.43 g (収率58%)黄色針状晶として得た。

【0199】融点 : 279.8 ~ 280.6 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{Br}$  として

理論値(%) : C 53.70, H 5.18, N 12.52

実測値(%) : C 53.77, H 5.20, N 12.49

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1685, 1633, 1599, 1503, 1279  
NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.42(1H, brs), 7.85(1H, d, J=2.0Hz), 7.61(1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.55(1H, d, J=16.3Hz), 7.15(1H, d, J=8.4Hz), 6.94(1H, d, J=16.3Hz), 3.98(2H, t, J=7.4Hz), 3.89(3H, s), 3.86(2H, t, J=7.4Hz), 1.80 ~ 1.52(4H, m), 0.89(6H, q, J=7.4Hz)

【0200】参考例 49 :

(E)-8-(3- ブロモ-4- メトキシチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物 56)

化合物 B の代わりに参考例 48 で得られた化合物 55 の 750mg (1.68 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物 56 を588mg (収率76%)薄黄色針状晶として得た。

【0201】融点 : 209.4 ~ 210.8 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{Br}$  として

理論値(%) : C 54.67, H 5.46, N 12.14

実測値(%) : C 54.47, H 5.51, N 11.91

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1693, 1656, 1542, 1500, 1264  
NMR( $\text{CDCl}_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.83(1H, d, J=2.0Hz), 7.68(1H, d, J=15.8Hz), 7.48(1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 6.78(1H, d, J=15.8Hz), 4.13 ~ 4.07(2H, m), 4.06(3H, s), 4.01 ~ 3.97(2H, m), 3.95(3H, s), 1.90 ~ 1.65(4H, m), 1.00(3H, t, J=7.4Hz), 0.97(3H, t, J=7.4Hz)

【0202】参考例 50 :

(E)-8-(2- ブロモ-4,5-ジメトキシチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物 57)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル2.0 g (8.85 ミリモル) 及び2-ブロモ-4,5-ジメトキシ桂皮酸2.80 g (9.75 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物 57 を2.38 g (収率56%)薄黄色針状晶として得た。

【0203】融点 : 248.2 ~ 249.5 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{Br}$  として

理論値(%) : C 52.84, H 5.28, N 11.74

10 実測値(%) : C 52.73, H 5.31, N 11.45

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1697, 1643, 1506, 1263

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.75(1H, brs), 7.81(1H, d, J=16.3Hz), 7.39(1H, s), 7.20(1H, s), 7.09(1H, d, J=16.3Hz), 4.00 ~ 3.82(4H, m), 3.86(3H, s), 3.82(3H, s), 1.76 ~ 1.54(4H, m), 0.92 ~ 0.85(6H, m)

【0204】参考例 51 :

(E)-8-(2- ブロモ-4,5-ジメトキシチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物 58)

化合物 B の代わりに参考例 50 で得られた化合物 57 の 800mg (1.68 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物 58 を766mg (収率93%)黄色針状晶として得た。

【0205】融点 : 228.8 ~ 229.4 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{Br}$  として

理論値(%) : C 53.78, H 5.54, N 11.40

実測値(%) : C 53.76, H 5.67, N 11.16

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1688, 1650, 1509, 1266

30 NMR( $\text{CDCl}_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.01(1H, d, J=15.8Hz), 7.11(1H, s), 7.09(1H, s), 6.75(1H, d, J=15.8Hz), 4.15 ~ 3.92(4H, m), 4.08(3H, s), 3.95(3H, s), 3.92(3H, s), 1.91 ~ 1.77(2H, m), 1.74 ~ 1.63(2H, m), 1.03 ~ 0.94(6H, m)

【0206】参考例 52 :

(E)-8-(3- ブロモ-4,5-ジメトキシチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物 59)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル1.5 g (6.64 ミリモル) 及び3-ブロモ-4,5-ジメトキシ桂皮酸2.10 g (7.31 ミリモル) を用い、参考例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物 59 を2.11 g (収率67%)白色針状晶として得た。

【0207】融点 : 276.7 ~ 277.5 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{Br}$  として

理論値(%) : C 52.84, H 5.28, N 11.74

実測値(%) : C 52.72, H 5.16, N 11.56

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1701, 1650, 1562, 1498

50 NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.44(1H, brs), 7.55(1H, d, J=16.3Hz), 7.39(1H, d, J=2.0Hz), 7.36(1H, d, J=2.0Hz), 7.07(1H, d, J=16.3Hz), 3.99(2H, t, J=7.4Hz), 3.91(3H, s), 3.86(2H, t, J=7.4Hz), 3.78(3H, s), 1.77

63

~1.52 (4H, m), 0.93~0.85 (6H, m)

【0208】参考例53:

(E)-8-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物60)

化合物Bの代わりに参考例52で得られた化合物59の1.0 g (2.10 ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物60を952mg (収率93%) 薄黄色針状晶として得た。

【0209】融点: 180.9~181.6 °C

MS-EI m/e: 490, 492

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1691, 1648, 1542, 1493

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.68 (1H, d, J=15.8Hz), 7.42 (1H, d, J=2.0Hz), 7.02 (1H, d, J=2.0Hz), 6.80 (1H, d, J=15.8Hz), 4.13~3.95 (4H, m), 4.08 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.90 (3H, s), 1.90~1.65 (4H, m), 1.01 (3H, t, J=7.4Hz), 0.97 (3H, t, J=7.4Hz)

【0210】参考例54:

(E)-8-(3-ヒドロキシ-4-メトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物63)

参考例46で得られた化合物53の500mg (1.30 ミリモル) をジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これにヨウ \*

64

\* 化メチル0.40ml (6.43 ミリモル) 及び炭酸リチウム400mg (6.50 ミリモル) を加え、80 °Cで5時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、炭酸リチウムを溶解させ、析出した結晶を濾取した。得られる粗結晶をクロロホルムに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム) で精製し、ヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物63を162mg (収率31%) 黄色粒状晶として得た。

10 【0211】融点: 200.3~203.6 °C

MS-EI m/e: 398

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1683, 1642, 1512, 1278

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 8.98 (1H, brs), 7.52 (1H, d, J=15.5Hz), 7.22 (1H, d, J=2.0Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 7.06 (1H, d, J=15.5Hz), 6.96 (1H, d, J=8.3Hz), 4.02~3.97 (2H, m), 4.00 (3H, s), 3.84~3.82 (2H, m), 3.82 (3H, s), 1.80~1.50 (4H, m), 0.90 (3H, t, J=7.3Hz), 0.87 (3H, t, J=7.3Hz)

【0212】

20 【発明の効果】本発明により、優れたパーキンソン病治療剤が提供される。